ÉTUDES ET RECHERCHES

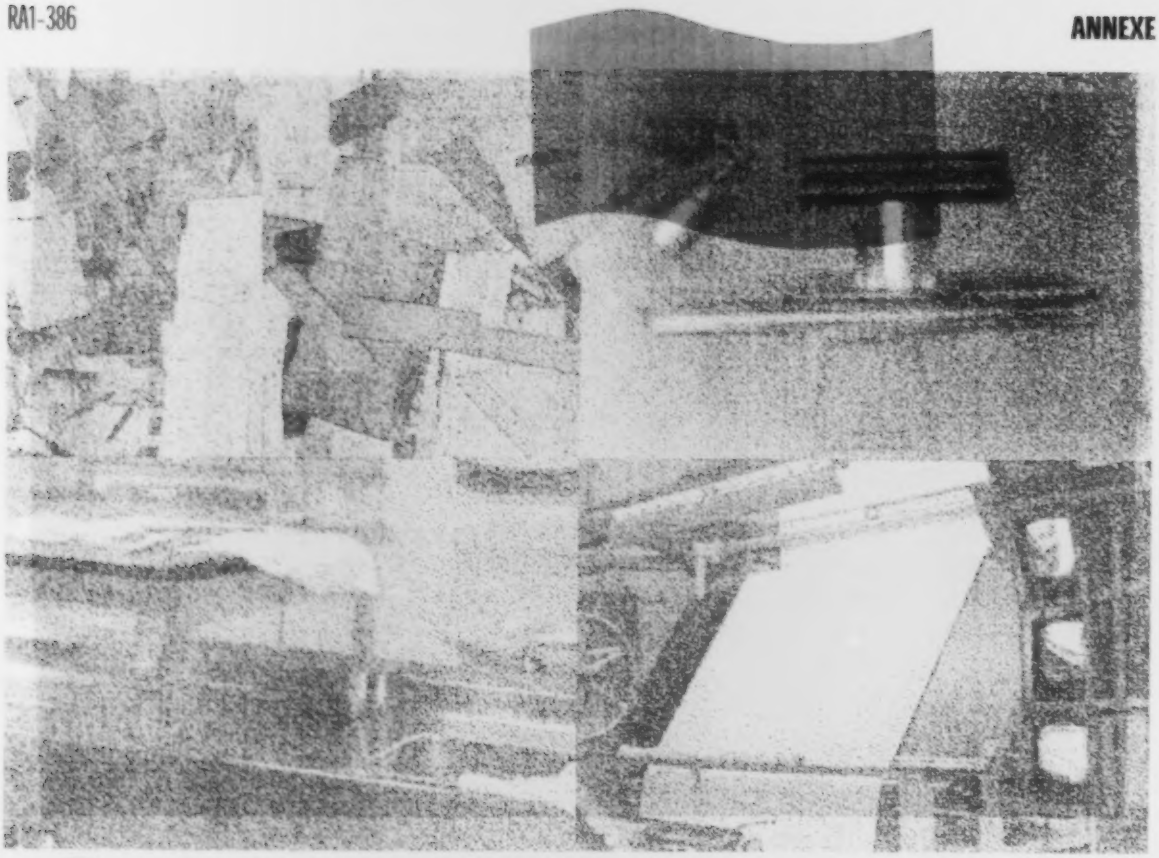
Impacts d'un abaissement de la valeur d'exposition admissible au formaldéhyde

Impacts de l'exposition au formaldéhyde sur la santé

Gaétan Carrier
Michèle Bouchard
Nolwenn Noisel
Yvette Bonvalot
Sandra Fradet

RA1-386

ANNEXE



irsst

Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES
travaillent pour vous !

MISSION

- Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.
- Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.
www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST.
Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
2004

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca

• Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, novembre 2004

ÉTUDES ET RECHERCHES

Impacts d'un abaissement de la valeur d'exposition admissible au formaldéhyde

Impacts de l'exposition au formaldéhyde sur la santé

Gaétan Carrier, Michèle Bouchard, Nolwenn Noisel, Yvette Bonvalot et Sandra Fradet

Santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal

ANNEXE

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca

Cette publication est disponible en version PDF sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

105-06312/

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

TABLE DES MATIÈRES

1 RÉSUMÉ 1

2 CONTEXTE ET OBJECTIF DE LA RECHERCHE 2

3 INTRODUCTION 3

3.1 Source et exposition au formaldéhyde 3
3.2 Effets sur la santé du formaldéhyde 4
3.2.1 Effets dus à une exposition aiguë 4
3.2.2 Effets dus à une exposition subaiguë à subchronique 4
3.2.3 Effets dus à une exposition chronique 4
3.2.4 Position des organismes de recommandation et réglementation 5
3.2.4.1 National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) 5
3.2.4.2 Occupational Safety and Health Administration (OSHA) 5
3.2.4.3 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 6
3.2.4.4 U.S. Environmental Protection Agency (US.EPA) 6
3.2.4.5 Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) 7
3.2.4.6 National Toxicology Program (NTP) 7

4 MÉTHODOLOGIE 8

4.1 Approche méthodologique pour les effets dus à une exposition aiguë 8
4.1.1 Détermination d'une relation dose-réponse ou exposition-réponse à partir des données de la littérature 8
4.1.1.1 Sélection des articles et extraction des données sur l'exposition au formaldéhyde et les effets associés 8
4.1.1.2 Exploitation des données de la littérature pour l'établissement de la relation dose-réponse 9
4.1.1.3 Établissement de la relation dose-réponse 10
4.1.2 Application de la relation dose-réponse aux données d'exposition au formaldéhyde dans les différents secteurs industriels au Québec 11
4.1.3 Détermination de l'impact sur la santé d'un abaissement de la norme à 1,0 ou 0,75 ou 0,3 ppm 11
4.2 Approche méthodologique pour les effets dus à une exposition subaiguë à subchronique 11
4.3 Approche méthodologique pour les effets dus à une exposition chronique 11
4.3.1 Revue de la littérature 11
4.3.2 Critères d'exclusion 11
4.3.3 Démarche d'analyse 12

5 RÉSULTATS 13

5.1 Effets irritatifs dus à une exposition aiguë au formaldéhyde 13
5.1.1 Synthèse des données de la littérature 13
5.1.2 Détermination de la relation dose-réponse à partir des données de la littérature 27

5.1.3 Application de la relation dose-réponse aux données d'exposition au formaldéhyde dans les différents secteurs industriels au Québec 33
5.1.4 Détermination de l'impact sur la santé de l'abaissement de la norme à 1,0, 0,75 ou 0,3 ppm 33
5.2 Effets dus à une exposition subaiguë à subchronique 33
5.3 Résultats concernant les effets dus à une exposition chronique 34
5.3.1 Évaluation des études épidémiologiques 34
5.3.1.1 Études cas-témoins 34
5.3.1.2 Analyse des études de cohorte 36
5.3.1.3 Analyse des méta analyses 38
5.3.2 Quantification du risque de cancers associé à des expositions au formaldéhyde 39
5.3.2.1 Évaluation du U.S. EPA 39
5.3.2.2 Évaluation du CIIT 39

6 DISCUSSION 41

6.1 Effets dus à une exposition aiguë 41
6.1.1 Détermination de la relation dose-réponse à partir des données de la littérature 41
6.1.1.1 Avantages et limites de l'approche utilisée 41
6.1.1.2 Caractéristiques des études utilisées 43
6.1.1.3 Généralisation des résultats de la présente analyse aux travailleurs du Québec 44
6.1.2 Application de la relation dose-réponse aux travailleurs du Québec : valeurs moyennes ou valeurs plafonds ? 45
6.1.3 Comparaison avec l'évaluation effectuée par l'ACGIH 46
6.1.4 Comparaison avec l'évaluation effectuée par Paustenbach *et al.* 47
6.2 Effets dus à une exposition subaiguë à subchronique 47
6.3 Effets dus à une exposition chronique 48
6.3.1 Études épidémiologiques 48
6.3.1.1 Limites des études épidémiologiques 48
6.3.2 L'approche US.EPA et ses limites 50
6.3.3 L'étude du CIIT (1999) : avantages et limites 51
6.3.4 Comparaison des estimations de l'U.S. EPA et du CIIT 51

7 CONCLUSION 52

7.1 Effets dus à une exposition aiguë 52
7.2 Effets dus à une exposition subaiguë à subchronique 52
7.3 Effets dus à une exposition chronique 53

8 BIBLIOGRAPHIE 54

9 APPENDICES 61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des principales caractéristiques des études contrôlées et études menées en milieu de travail montrant un degré de confiance raisonnable 14

Tableau 2 : Recensement du nombre de sujet présentant des effets irritatifs des yeux, du nez et de la gorge et percevant des odeurs en fonctions du degré d'exposition parmi les études contrôlées retenues 22

Tableau 3 : Nombre et pourcentage de travailleurs présentant des effets irritants dans les études menées en milieu de travail en fonction du degré d'exposition 26

Tableau 4 : Nombre de sujets et proportion (%) présentant des effets irritants des yeux, du nez et de la gorge suite à une exposition aiguë à différentes concentrations de formaldéhyde, d'après l'ensemble des données d'études contrôlées disponibles dans la littérature 27

Tableau 5 : Équations des modèles mathématiques linéaires et quadratiques ajustés aux données expérimentales pour la détermination de la relation dose-réponse 29

Tableau 6 : Pourcentage moyen théorique de la population exposée susceptible de présenter des effets irritants aux yeux, au nez ou à la gorge, attribuables exclusivement au formaldéhyde, en fonction de la sévérité de l'effet, pour une classe d'exposition donnée 32

Tableau 7 : Prédiction par le CIIT de l'excès de risque de cancer des voies respiratoires dû à une exposition professionnelle au formaldéhyde. 40

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Courbes des relations dose-réponse linéaires et quadratiques représentant le pourcentage de la population présentant des effets irritants attribuables à une exposition au formaldéhyde 29

Figure 2 : Pourcentage moyen théorique de la population exposée susceptible de présenter des effets irritants aux yeux, au nez ou à la gorge, attribuables exclusivement au formaldéhyde, en fonction de la sévérité de l'effet, pour une classe d'exposition donnée 32

1 RÉSUMÉ

La présente annexe constitue l'étude de l'impact sanitaire de l'abaissement de la valeur d'exposition admissible (VEA) au formaldéhyde en milieu de travail. Elle repose sur la réévaluation de la relation dose-réponse entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition d'effets sur la santé, à partir de l'ensemble des études disponibles dans la littérature. Une grille de critères a été établie pour sélectionner et classifier les articles en fonction de leurs qualités scientifiques et ensuite des analyses statistiques ont été effectuées pour établir cette relation exposition-réponse pour les effets les plus précoces après une exposition aiguë, soit les effets irritants. Le risque pour la santé ou la probabilité d'observer des effets toxiques attribuables à l'exposition au formaldéhyde des travailleurs du Québec a alors été établi en confrontant les données d'exposition recueillies par l'IRSST dans le cadre de la présente étude aux relations exposition-réponse obtenues ci-après. La détermination du risque de cancers après une exposition à long terme a été réalisée en considérant les données des relations dose-réponse proposées par différents organismes et en les appliquant aux données du Québec.

Les résultats ont montré que les travailleurs exposés à des concentrations de formaldéhyde inférieures à 0,75 ppm ne devraient pas présenter d'effets irritants modérés ou sévères des yeux, du nez ou de la gorge attribuables au formaldéhyde. Parmi les travailleurs exposés à une concentration en formaldéhyde entre 0,75 et <1,0 ppm, 6,3% d'entre eux sont susceptibles de présenter des irritations modérées des yeux ; aucun ne serait susceptible de présenter des irritations sévères des yeux et 1,6 % d'entre eux pourraient présenter des irritations modérées du nez et de la gorge. Les valeurs correspondantes pour les travailleurs exposés à une concentration en formaldéhyde entre 1 et <2,0 ppm sont 10,1%, 0,8% et ≈4,5 %, ainsi que de 14,9%, 1,9% et ≈12,5% pour les travailleurs exposés entre 2 et 3 ppm (≥ 2 ppm).

Sur la base des données épidémiologiques de la littérature et de la position de plusieurs organismes d'évaluation des risques toxicologiques, il existe une preuve limitée d'effets cancérogènes du formaldéhyde chez l'humain. Deux organismes, le U.S. EPA et le CIIT, ont néanmoins tenté de quantifier l'excès de risque de cancers sur la base des données toxicologiques disponibles en utilisant des modèles théoriques d'extrapolations des observations à hautes doses vers des faibles doses. Sur la base des données animales, le U.S. EPA propose un coefficient d'excès de risque unitaire dans la population générale pour l'inhalation de formaldéhyde (*inhalation unit risk*) de $1,60 \times 10^{-2}$ ppm^{-1}. Si ce coefficient était conforme à la réalité, ceci signifierait que le niveau d'excès de risque serait de $5,3 \times 10^{-6}$ vie entière, pour une exposition moyenne pondérée sur 8 heures de 0,016 ppm. Sur la base de données animales corroborées par des données épidémiologiques pour lesquelles un excès de risque était observé, le CIIT a proposé en 1999 un excès de risque de cancers chez les travailleurs de $7,6 \times 10^{-8}$ pour une exposition à 0,1 ppm pendant 40 ans et 0,004 ppm pendant le reste de la vie. L'excès de risque correspondant pour une exposition à 1 ppm pendant 40 ans, 8 heures par jour serait de $2,1 \times 10^{-4}$. La valeur d'excès de risque pour une exposition à 2 ppm n'a pas été rapportée.

2 CONTEXTE ET OBJECTIF DE LA RECHERCHE

Le comité paritaire 3.33.1 de la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST), chargé de la révision de l'Annexe 1 du *Règlement sur la santé et la sécurité du travail*, procède aux modifications du règlement par l'établissement de consensus sur chacun des sujets discutés. Dans certains cas, les membres du comité souhaitent disposer d'une meilleure connaissance des impacts de leurs décisions sur la santé et la sécurité des travailleurs, sur la facilité ou la difficulté technique d'entériner ces modifications réglementaires ainsi que sur le contexte socio-économique des industries et des organismes québécois qui sont assujettis à ces modifications. L'abaissement de la valeur d'exposition admissible du formaldéhyde est un de ces cas. La CSST a donc demandé à l'IRSST d'évaluer l'impact socio-économique et sanitaire d'un tel abaissement.

Globalement, le projet vise à évaluer l'impact d'un abaissement de la valeur d'exposition admissible (VEA) actuelle pour le formaldéhyde, de type plafond située à 2 ppm, vers une VEA plafond ou moyenne pondérée de 1, 0,75 ou 0,3 ppm. Cet objectif comprend une étude des impacts tant socio-économiques que sanitaires.

La présente annexe constitue donc l'étude de l'impact sanitaire de l'abaissement de la valeur d'exposition admissible VEA au formaldéhyde en milieu de travail. En principe, pour déterminer cet impact sanitaire de l'abaissement de la VEA actuelle de 2 ppm plafond, il faudrait d'abord être capable d'estimer avec une précision acceptable la relation « dose - réponse » pour des effets toxiques aux concentrations de 2, 1, 0,75 ou 0,3 ppm tant en valeur plafond qu'en valeur d'exposition moyenne pondérée. Ceci revient à déterminer la probabilité d'apparition d'irritation à ces concentrations mais aussi d'effets délétères toxiques non cancérogènes ou cancérogènes. L'objectif de cette étude était donc, à partir des données de la littérature, d'estimer le plus précisément possible la relation dose-réponse entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition d'effets sur la santé des travailleurs dans l'intervalle de concentrations considérées comme valeurs admissibles, afin de déterminer le bénéfice qu'apporterait, pour la santé des travailleurs, un abaissement de la VEA. Pour cela, les différents effets toxiques du formaldéhyde observés ou suspectés aux niveaux voisins de la norme actuelle et le degré de sévérité de ces effets ont été revus, et l'accent a été mis sur les effets les plus précoces à survenir chez les individus le plus sensibles.

3 INTRODUCTION

3.1 Source et exposition au formaldéhyde

Le formaldéhyde est une substance fréquemment utilisée en milieu industriel de sorte que de nombreux travailleurs y sont exposés régulièrement. Ceci a pour conséquence que de nombreux travailleurs, dans des industries de diverses natures, sont exposés à des concentrations en formaldéhyde parfois élevées. Or, le formaldéhyde est bien connu pour provoquer des effets néfastes sur la santé des individus exposés, et notamment, des irritations de la peau, des muqueuses, des yeux, du nez et des voies respiratoires. Il serait également incriminé dans la genèse de certains cancers. C'est pourquoi, il est important de connaître avec précision les effets produits par le formaldéhyde sur la santé, et aussi, à partir de quelle concentration dans l'air ceux-ci sont susceptibles d'apparaître.

En milieu de travail, l'exposition au formaldéhyde se fait principalement par les voies respiratoires. Le formaldéhyde peut également être absorbé de façon limitée après un contact avec la peau, les effets cutanés se manifestant par des rougeurs, des démangeaisons, des irritations, des réactions allergiques ou des dermatites (1, 2). Puisque l'étude d'impact se rapporte à une valeur limite dans l'air, seuls les effets de l'exposition au formaldéhyde par les voies respiratoires ont été considérés. De plus, une protection individuelle telle que le port de gants adaptés permet d'éviter simplement ces effets cutanés.

Le formaldéhyde peut causer des effets altérant la santé des personnes exposées. Il est possible de distinguer l'apparition des différents effets selon la durée et l'intensité de l'exposition. Ainsi, la nature des effets sera différente selon qu'il s'agit d'une exposition unique de courte durée, appelée également exposition aiguë, ou d'une exposition répétée à long terme de type chronique. Cette section traitera donc à la fois des effets dus à une exposition aiguë, subchronique et chronique. De plus, il existe toute une gradation de la sévérité des effets, des plus légers aux plus sévères, qui résulte des différents degrés d'exposition au formaldéhyde. Il existe également des variations importantes entre individus sur le niveau d'apparition des symptômes ressentis (3).

L'exposition peut être difficilement évaluée par les mesures de concentrations internes en formaldéhyde telle la concentration sanguine car le formaldéhyde biodisponible au site de contact, est directement converti en formate (4) ; et ainsi, pour une exposition par voie respiratoire, la concentration sanguine en formaldéhyde serait pratiquement nulle. Le formaldéhyde est également le métabolite de nombreux autres produits chimiques utilisés en milieu de travail tel que le méthanol (5). En effet, le méthanol absorbé par inhalation est rapidement biotransformé dans l'organisme en formaldéhyde, ce dernier subit rapidement une biotransformation en formate puis en dioxyde de carbone. De plus, le formaldéhyde de l'organisme peut provenir de la biotransformation de certains aliments ou boissons, les mesures internes ne permettraient donc pas de différencier le formaldéhyde endogène (métabolite d'autres

substances) du formaldéhyde exogène. Ainsi, il n'existe pas d'autres moyens que de mesurer des concentrations dans l'air pour estimer l'exposition au formaldéhyde en milieu de travail.

3.2 Effets sur la santé du formaldéhyde

3.2.1 Effets dus à une exposition aiguë

De manière générale, les effets dus à une exposition aiguë induits par le formaldéhyde touchent la conjonctive des yeux et les voies respiratoires, principalement les voies supérieures, du fait de ses propriétés physico-chimiques (forte solubilité dans l'eau) et de la proximité de cette zone de contact. Les effets les plus précoces à survenir sont les irritations des yeux, du nez et de la gorge (6-14). De ce fait, la relation dose-réponse établie dans la présente étude est déterminée uniquement à partir de ces effets irritants. Plusieurs auteurs ont rapporté que les effets irritants du formaldéhyde sont réversibles : l'effet irritant s'atténue et disparaît après l'arrêt de l'exposition (3, 14). De plus, une tolérance aux irritations pourrait apparaître avec le temps (15). Toutefois, pour tous les effets irritants mentionnés ci-dessus, il existe une très grande variabilité des réponses et les sensibilités individuelles peuvent être très différentes (3). Ceci rend donc nécessaire la réévaluation de l'ensemble des données disponibles concernant la relation entre le degré d'exposition au formaldéhyde et l'apparition des effets irritants.

3.2.2 Effets dus à une exposition subaiguë à subchronique

Les principaux effets soupçonnés d'être reliés à une exposition subchronique au formaldéhyde sont l'altération de la fonction pulmonaire, l'induction de crise d'asthme et l'apparition de bronchites chroniques des sujets exposés (8, 9, 13, 16-19). Comme pour les effets aigus, pour les effets subchroniques, il existe également de grandes variations dans la susceptibilité individuelle.

3.2.3 Effets dus à une exposition chronique

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées pour vérifier s'il existe un lien entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition de certains cancers. La plupart des études épidémiologiques visant à vérifier le lien entre l'exposition au formaldéhyde et l'augmentation de l'incidence de cancers ont porté sur des sites directement en contact avec le formaldéhyde inhalé : les sinus et les fosses nasales (20-27), la cavité buccale et le pharynx (28, 29), l'oropharynx (24), le nasopharynx (24, 26, 27, 29-35), le larynx (36, 37) et les des tissus conjonctifs des voies nasales (38).

Certaines études ont également porté sur des sites de cancers sans contact direct avec le formaldéhyde inhalé : les cancers des voies biliaires et hépatiques ainsi que les cancers des sites lymphatiques et hématopoïétiques (39). Dans quelques cas très isolés et sporadiques, des maladies comme le myélome multiple, le lymphome non-Hodgkinien, le mélanome oculaire, la

leucémie, le cancer du cerveau, du colon et du pancréas ont été associés au formaldéhyde (38, 40-42). Cependant, ces cas sont à considérer avec beaucoup de précaution car la plausibilité biologique de ces relations est extrêmement faible.

3.2.4 Position des organismes de recommandation et réglementation

Le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), le Occupational Safety and Health Administration (OSHA), le American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) et l'U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) ont tous proposé des valeurs limites d'exposition pour le formaldéhyde sur la base des études toxicologiques animales ainsi que des études épidémiologiques disponibles. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), le National Toxicology Program (NTP) se sont également penchés plus spécifiquement sur la question du potentiel cancérogène du formaldéhyde. Il est par ailleurs intéressant de noter que, parmi ces organismes, seul l'OSHA est un organisme à pouvoir réglementaire.

3.2.4.1 National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH)

Historiquement, les premiers critères furent proposés par le NIOSH en 1976. À cette époque le formaldéhyde n'était pas considéré cancérogène par cet organisme, et le niveau recommandé était une concentration en formaldéhyde de 1 ppm dans l'air ambiant pour toute période d'échantillonnage de 30 minutes (43).

Dès 1981, le NIOSH recommandait que le formaldéhyde soit manipulé comme doit l'être un cancérogène professionnel potentiel et que les mesures de contrôle appropriées soient mises en place afin de réduire l'exposition des travailleurs. Leurs recommandations étaient basées principalement sur les résultats d'une étude de l'Institut de toxicologie industrielle (Chemical Industry Institute of Toxicology - CIIT) dans laquelle des rats et souris exposés au formaldéhyde par inhalation avaient développé des cancers du nez (44) pour des expositions chroniques à des concentrations dans l'air supérieures à 5 ppm. C'est seulement en 1988 que le NIOSH a recommandé une limite d'exposition (REL ou recommended exposure limit) de 0,016 ppm en moyenne pondérée sur 8 heures tenant compte de ce potentiel cancérogène qu'il reconnaissait au formaldéhyde, et de 0,1 ppm en valeurs plafonds déterminées sur n'importe quel échantillon de 15 minutes (45). Ces limites ont été déterminées en utilisant un modèle théorique d'extrapolation des hautes doses vers des faibles doses, en émettant l'hypothèse que le risque n'est jamais nul, même à de très faibles doses, ce qui est une hypothèse non vérifiable.

3.2.4.2 Occupational Safety and Health Administration (OSHA)

L'OSHA quant à elle a établi des limites d'expositions permises (permissible exposure limit ou PEL) dans tous les lieux de travail (industrie en général, construction, industrie navale, agriculture exclue) de 0,75 ppm comme moyenne d'exposition pondérée sur 8 heures, et de

2 ppm comme limite d'exposition court terme (exposition maximale permise durant 15 minutes). L'OSH *Act* définit également un niveau d'action fixé à 0,5 ppm et mesuré comme une moyenne d'exposition pondérée sur 8 heures. Ce niveau d'action requiert, entre autres, la mise en place de procédures de surveillance et de suivi lorsque l'exposition dépasse cette valeur (46). L'OSHA a également classé le formaldéhyde comme cancérogène humain potentiel provoquant des cancers du nez et du poumon, et qui aurait d'autres liens possibles avec d'autres cancers (cerveau et leucémie) (47).

3.2.4.3 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

De 1983 à 1991, les valeurs limites seuil (TLV ou threshold limit value) proposées étaient une moyenne d'exposition pondérée sur 8 heures de 1 ppm et une valeur limite d'exposition à court terme de 2 ppm. Mais dès 1989, l'ACGIH proposait d'abolir ces deux TLV (TLV-TWA et TLV-STEL) pour les remplacer par une valeur limite seuil de type plafond (TLV-ceiling) de 0,3 ppm sur la base des effets irritants rapportés tant en milieu professionnel que dans d'autres milieux. Par cette proposition adoptée en 1992, l'ACGIH ne s'attendait pas à voir disparaître complètement les plaintes d'irritation associées avec une exposition à ce composé, mais que cela diminuerait leur nombre de manière significative.

L'ACGIH a par ailleurs proposé de classer le formaldéhyde comme cancérogène A2 dès 1981, proposition qui fut adoptée en 1985 (48). Cette classification qualitative du potentiel cancérogène du formaldéhyde signifie que l'ACGIH le considère comme un cancérogène humain potentiel. En fait, pour l'ACGIH cette définition est utilisée principalement lorsque la preuve du potentiel cancérogène est limitée sur la base des données humaines mais suffisante sur la base de données expérimentales (49). Encore en vigueur en 1998 (50), l'ACGIH a proposé en 1999 une modification à ses recommandations qui restent similaires pour l'instant à celles de 1992-1998. En plus de toujours considérer le formaldéhyde comme un cancérogène potentiel chez l'humain (classification A2), l'ACGIH propose d'indiquer que ce composé présente, sur la base des connaissances scientifiques disponibles, un potentiel confirmé de sensibilisation soit par contact cutané ou par inhalation (49).

3.2.4.4 U.S. Environmental Protection Agency (US.EPA)

La dernière révision faite par l'U.S. EPA sur le formaldéhyde remonte à 1991 (51). Une dose de référence était alors proposée pour l'ingestion de formaldéhyde mais aucune ne s'avère être disponible pour l'inhalation. À cette occasion, le potentiel cancérogène du formaldéhyde a également été revu et le formaldéhyde a été classé dans le groupe B1, soit une substance probablement cancérogène chez l'homme d'après des études humaines limitées et des études animales suffisantes (51). Pour cet organisme, au moins neuf études ont mis en évidence des associations significatives entre des sites spécifiques de néoplasmes respiratoires et l'exposition au formaldéhyde ou à des produits contenant du formaldéhyde. Quant aux données animales à long terme, elles ont fait ressortir une augmentation de l'incidence de carcinomes des cellules

squameuses du nez. De plus, tant les données *in vitro* sur la génotoxicité du formaldéhyde que sa proximité structurelle avec d'autres aldéhydes cancérogènes, tels que l'acétaldéhyde, viennent appuyer cette classification.

D'un point de vue quantitatif, l'U.S. EPA proposait en 1991 un coefficient d'excès de risque unitaire pour l'inhalation de formaldéhyde (inhalation unit risk) de $1,3\times10^{-5}$ $(\mu g/m^3)^{-1}$ ou encore de $1,60\times10^{-2}$ ppm^{-1} (sachant qu'1 mg/m^3 équivaut à 0,81 ppm). Ce coefficient d'excès de risque unitaire sert à estimer le risque de cancer pour de faibles doses. Le U.S. EPA a révisé sa position la même année, en 1991, et a intégré divers aspects non présentés dans les fiches d'information fournies par IRIS (52). Suite à ces travaux, l'U.S. EPA proposa en 1991 un coefficient d'excès de risque unitaire pour l'inhalation de formaldéhyde révisé (inhalation unit risk) de $2,7\times10^{-7}$ $(\mu g/m^3)^{-1}$ ou encore de $3,3\times10^{-4}$ ppm^{-1} (53).

3.2.4.5 Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)

La dernière monographie produite par le CIRC pour évaluer les effets cancérogènes du formaldéhyde remonte à 1995 (54). Cependant, une réévaluation tenant compte d'études très récentes, a amené le CIRC à classer le formaldéhyde comme cancérogène pour l'humain (groupe 1) sur la base d'indications suffisantes de cancérogénicité (rhinopharynx) venant des études épidémiologiques.

3.2.4.6 National Toxicology Program (NTP)

Le NTP dispose également d'une classification qualitative du potentiel cancérogène des substances qu'il étudie. Cette classification comprend deux catégories : celle des substances connues pour être un cancérogène humain, et celle des substances raisonnablement anticipées d'être un cancérogène humain. Le formaldéhyde est classé dans la seconde catégorie du NTP (55). Selon le NTP, il y a suffisamment de preuve du potentiel cancérogène du formaldéhyde gazeux chez l'animal. Le NTP indique d'ailleurs que, lorsque ce composé est administré par inhalation, il induit des carcinomes des cellules squameuses de la cavité nasale chez les rats des deux sexes. En ce qui concerne les données humaines, le NTP conclut comme le CIRC qu'elles sont limitées même si plusieurs études observent une association statistique entre exposition au formaldéhyde et un excès de cancer en particulier du nez et du nasopharynx. Certaines limites méthodologiques conduisent à cette conclusion prudente.

4 MÉTHODOLOGIE

Les effets sur la santé causés par le formaldéhyde varient selon la nature de l'exposition, aiguë, subchronique ou chronique. Une méthodologie distincte a donc été adoptée pour étudier les effets associés à ces différents types d'exposition.

4.1 Approche méthodologique pour les effets dus à une exposition aiguë

De manière générale, la démarche globale suivie est la suivante :

- détermination d'une relation dose-réponse ou exposition-réponse à partir des données de la littérature ;
- application de la relation dose-réponse aux données d'exposition au formaldéhyde dans les différents secteurs industriels au Québec ;
- détermination de l'impact sur la santé de l'abaissement de la norme à 1,0, 0,75 ou 0,3 ppm.

4.1.1 Détermination d'une relation dose-réponse ou exposition-réponse à partir des données de la littérature

La relation entre l'exposition aiguë au formaldéhyde et l'apparition d'effets toxiques sur la santé a été établie sur la base des données de la littérature. Les articles de la littérature concernant le formaldéhyde sont très nombreux et d'une qualité très variable ce qui exige l'établissement de critères de sélection rigoureux afin de sélectionner les articles permettant d'établir cette relation dose-réponse. Les études disponibles sont de deux types : études contrôlées et études réalisées en milieu de travail.

4.1.1.1 Sélection des articles et extraction des données sur l'exposition au formaldéhyde et les effets associés

Les articles sélectionnés répondaient aux critères suivants:

- exposition uniquement au formaldéhyde ;
- concentrations d'exposition variant au moins de 0 à 2 ppm puisque la problématique de ce rapport concerne cette plage de valeurs.

Les articles sélectionnés ont ensuite été classifiés selon leur qualité scientifique en attribuant trois niveaux de confiance : 1) faible ou modéré, 2) modérément élevé, 3) élevé.

Les études contrôlées se sont vues automatiquement attribuer un degré de confiance relativement élevé (modérément élevé à élevé) car les concentrations en formaldéhyde sont mesurées tout au long de l'étude afin de connaître, avec précision, l'exposition réelle des sujets. Un degré de confiance élevé a été attribué à toute étude contrôlée menée en double aveugle, avec un groupe contrôle et dont les effets sont évalués à partir de critères objectifs. Un degré de confiance modérément élevé a été attribué à toute étude contrôlée possédant au moins un des critères suivants : étude menée à double insu, étude comprenant un groupe contrôle, étude évaluant les effets à partir de critères objectifs. La réalisation de l'étude à double insu implique que ni les sujets ni le personnel qui conduit l'étude ne savent qui est exposé et à quelle concentration, afin de ne pas biaiser les résultats. La présence d'un groupe contrôle permet de connaître le taux d'apparition des effets pour une population non exposée et de connaître la contribution réelle du formaldéhyde. Les critères d'évaluation des effets considérés comme objectifs sont des valeurs mesurables tels que la fréquence de clignements des yeux observée par une personne externe à l'insu des sujets, la mesure de la capacité pulmonaire forcée et le volume expiratoire forcé, l'observation des changements histologiques des lavements nasaux. Les critères subjectifs regroupent les questionnaires et les réponses reliées à la perception des sujets (perception de l'odeur, de l'irritation, envie de quitter la pièce, d'ouvrir les fenêtres, etc.).

Les études réalisées en milieu de travail se sont vues attribuer un degré de confiance plus faible (en général modéré) car l'exposition n'était pas contrôlée et le niveau d'exposition peut varier.

Pour les deux types d'études, celles dont les protocoles étaient peu rigoureux et qui obtenaient un degré de confiance faible ont été automatiquement rejetées.

Les données suivantes ont ensuite été relevées pour chacune des études retenues :

- la population à l'étude (nombre de sujets, sensibilité ou non des sujets…) ;
- les conditions d'exposition (degré et durée d'exposition, présence ou non d'exercice, exposition continue ou par intermittence) ;
- l'effet mesuré, sa sévérité et le pourcentage de réponse à cet effet parmi les sujets, l'évolution en fonction du temps ;
- la méthodologie suivie (moyen d'évaluation de l'exposition et des effets, présence d'un groupe contrôle, étude menée en double aveugle) ;
- le contrôle ou la présence de facteurs confondants (température de la pièce, taux d'humidité, taux de renouvellement de l'air, présence d'autres substances, tabagisme).

4.1.1.2 Exploitation des données de la littérature pour l'établissement de la relation dose-réponse

La relation entre l'exposition aiguë au formaldéhyde et l'apparition d'effets a été établie à partir du regroupement de toutes les données brutes de chacune des études considérées avoir un degré de

confiance modérément élevé à élevé. Ces études sont donc toutes des études menées en milieu contrôlé. Par ailleurs, les effets retenus pour l'établissement de la relation dose-réponse sont les effets irritants des yeux et des muqueuses des voies respiratoires (nez et gorge) ainsi que la perception de l'odeur. Ces effets sont les plus fréquemment rapportés suite à une exposition aiguë au formaldéhyde suggérant que ce sont les effets les plus précoces (ceux qui apparaissent pour les concentrations les plus faibles).

Pour chacune des études contrôlées, le nombre de sujets présentant des effets irritants en fonction de la classe d'exposition et de la sévérité de l'effet a été répertorié. Le degré d'exposition a été fractionné en six classes distinctes : de 0 à <0,3 ppm, de 0,3 à <0,75 ppm, de 0,75 à <1,0 ppm, de 1,0 à <2,0 ppm, de 2,0 à <3,0 ppm, et >3,0 ppm (qui regroupe en fait les expositions entre 3,0 et 4,0 ppm). Les effets étudiés sont, comme indiqué auparavant, l'irritation des yeux, du nez, de la gorge et la perception de l'odeur. La classification de la sévérité des effets n'étant pas la même d'une étude à l'autre, il a été nécessaire de définir trois catégories d'effets pour regrouper la totalité des études. Ces trois classes sont les suivantes : 1) aucun effet ou effet léger, 2) effet modéré supportable ou modéré gênant, 3) effet sévère.

En ce qui concerne les études non contrôlées, c'est-à-dire les études réalisées en milieu de travail, une analyse systématique de la littérature a également été effectuée. Pour ces dernières, il n'y avait en général pas de données sur la sévérité des effets (uniquement présence ou absence d'effet). Par ailleurs, le degré d'exposition n'était pas donné avec précision. Le plus souvent, l'exposition était caractérisée par l'étendue et la moyenne ou la médiane, et parfois quelques valeurs de pics étaient données. Puisque ces études montraient un degré de confiance plus faible, elles n'ont pas été intégrées dans l'établissement de la relation dose-réponse. Elles ont uniquement servi à appuyer les résultats des études contrôlées.

4.1.1.3 Établissement de la relation dose-réponse

En combinant les données des différentes études contrôlées, une relation dose-réponse globale a été établie. Plus précisément, le nombre total et la proportion de sujets présentant des effets irritants par type d'effets, sévérité d'effets et classe d'exposition ont été compilés sous forme de tableau en additionnant les effectifs des différentes études. Ces données ont permis la construction de courbes dose-réponse où la valeur du bruit de fond, c'est-à-dire la fréquence des irritations en l'absence d'exposition, a été retranchée. Cette représentation graphique a permis d'effectuer des analyses de corrélation/régression afin de déterminer le modèle mathématique permettant un meilleur ajustement aux données expérimentales. Les modèles testés sont des régressions linéaires et polynomiales de degrés 2 à 4.

4.1.2 Application de la relation dose-réponse aux données d'exposition au formaldéhyde dans les différents secteurs industriels au Québec

Les pourcentages théoriques de réponse attendue (effets irritants selon le degré d'exposition) chez les travailleurs des différents secteurs industriels au Québec ont été estimés à l'aide des modèles obtenus à l'étape précédente. Cette démarche a permis de dégager l'impact global de l'exposition au formaldéhyde sur la santé des travailleurs québécois en termes de fréquence et de sévérité des effets.

4.1.3 Détermination de l'impact sur la santé d'un abaissement de la norme à 1,0 ou 0,75 ou 0,3 ppm

L'impact sur la santé a été déterminé en chiffrant, pour chaque classe d'exposition, le nombre théorique de travailleurs pour lesquels les effets irritants pourraient potentiellement être évités lors d'un abaissement du degré d'exposition.

4.2 Approche méthodologique pour les effets dus à une exposition subaiguë à subchronique

Les études disponibles pour évaluer les effets du formaldéhyde sur la fonction pulmonaire, sur le déclenchement de crises d'asthmes et sur la sensibilisation étaient essentiellement les mêmes que celles qui ont permis d'évaluer les effets du formaldéhyde suite à une exposition aiguë. Ces études ont été recensées et analysées afin de dégager la tendance globale de ces études.

4.3 Approche méthodologique pour les effets dus à une exposition chronique

4.3.1 Revue de la littérature

Une liste des différentes études épidémiologiques (de type cas-témoins, cohorte ou méta analyse) portant sur la relation entre le formaldéhyde et le cancer des voies respiratoires supérieures chez l'humain a été établie. Les cancers évalués dans les études sont les cancers des fosses nasales, du pharynx, du larynx et de la cavité buccale, étant donné la forte plausibilité biologique de ces cancers démontrée dans les études expérimentales animales. La liste des études retenues a été modifiée au fur et à mesure que d'autres études pertinentes étaient obtenues ou lorsque des études étaient jugées non pertinentes après leur lecture, d'après les critères d'exclusion qui suivent.

4.3.2 Critères d'exclusion

Les études portant sur les sites de cancer autres que les cancers des fosses nasales, du pharynx, du larynx et de la cavité buccale, de même que les études portant sur des populations incluses dans

de plus récentes études n'ont pas été évaluées. De plus, les études qui n'évaluaient pas l'exposition au formaldéhyde séparément par rapport à d'autres expositions professionnelles n'ont pas été considérées. En effet, les études qui ne permettaient pas d'incriminer le formaldéhyde comme agent causal ont été rejetées. Dans le cas ou l'exposition professionnelle à des substances autres que le formaldéhyde aurait été contrôlée, l'étude serait retenue, toutefois ce cas ne s'est pas présenté.

En suivant ces critères, au total 33 études épidémiologiques ont été sélectionnées (18 études cas-témoins, 12 études de type cohorte et 3 méta analyses).

4.3.3 Démarche d'analyse

Les études épidémiologiques sélectionnées ont été lues, résumées, analysées et critiquées. Une première analyse a été réalisée selon certains critères (qualité de la classification des exposés et de leur degré d'exposition, mesures réelles dans l'environnement versus questionnaires, qualité de la classification des maladies, des cas et des témoins, de la puissance de l'étude, contrôle des facteurs confondants, présence d'une relation dose-réponse, etc.) dans le but de classifier les études selon leur qualité et ainsi éliminer celles dont la qualité est telle qu'aucune conclusion valable peut en être tirée. Celles retenues ont été analysées plus en détail pour vérifier si les résultats obtenus permettent de conclure avec un certain degré de confiance que le formaldéhyde a un potentiel cancérogène chez l'humain, et si oui, à partir de quels niveaux d'exposition.

Une critique des différents articles et une classification selon leur qualité scientifique paraissent constituer une étape essentielle. Les conclusions portent sur des études dont la précision et la validité sont élevées.

À la suite de cette analyse, les études ont été regroupées par type (cohorte, cas-témoins ou méta analyse). Les résultats de chaque étude prise individuellement ont été analysés en scrutant leurs points forts et leurs points faibles dans le but de vérifier la justesse de leur conclusion. Ainsi les points vérifiés systématiquement étaient la puissance de l'étude, donc sa précision, la qualité de l'évaluation et la classification de l'exposition des groupes étudiés, la qualité de la classification des effets, la concordance des effets observés entre les études, le contrôle ou non des facteurs confondants ou modifiants potentiels. Des limites méthodologiques associées à ces aspects conduisent souvent à nuancer les résultats de risque observés dans des études épidémiologiques.

Afin d'évaluer la relation causale entre l'exposition au formaldéhyde et le risque de cancer des voies respiratoires supérieures, l'ensemble des études a été analysé en vérifiant si les critères de Hill s'appliquaient : la force de l'association entre le cancer et l'exposition, la constance entre les résultats des différentes études, la temporalité, la plausibilité biologique, l'existence d'un gradient dans la relation dose-réponse (ou dose-effet) et la spécificité des effets.

5 RÉSULTATS

5.1 Effets irritatifs dus à une exposition aiguë au formaldéhyde

5.1.1 Synthèse des données de la littérature

Le Tableau 1 résume l'ensemble des caractéristiques recensées et étudiées pour les études dont le degré de confiance paraissait acceptable et qui ont été retenues.

Le Tableau 2 décrit pour chacune des études contrôlées retenues, le nombre de sujets présentant des effets irritants (légers, modérés ou sévères) des yeux, du nez et de la gorge et percevant des odeurs en fonction du degré d'exposition. Les données de ces tableaux indiquent que les pourcentages de réponse et le degré de sévérité des effets analysés varient très peu avec la durée de l'exposition (90 secondes à 3 heures).

Le Tableau 3 rapporte le nombre et le pourcentage de travailleurs, dans chaque étude réalisée en milieu de travail et retenue, présentant des effets irritants. Ces tableaux montrent des résultats similaires entre les études contrôlées et celles effectuées chez des travailleurs.

L'ensemble des études utilisées sont décrites en détails dans l'Appendice 1.

Tableau 1 : Récapitulatif des principales caractéristiques des études contrôlées et études menées en milieu de travail montrant un degré de confiance raisonnable

Étude	Population à l'étude	Exposition	Réponse				
			Effet mesuré	Sévérité de l'effet	% de réponse effet irritatif	% de réponse témoin	Évolution en fonction du temps
Green *et al* , 1987, en chambre d'inhalation	38 sujets non fumeurs dont 22 sujets sains et 16 sujets asthmatiques	Exposition à 0 et 3 ppm en continu, avec et sans exercice	Irritations yeux	modéré à sévère	27% des sujets sains et 19% des asthmatiques		
			Irritations nez et gorge	modéré à sévère	32% des sujets sains et 31% des asthmatiques		
			Odeur	modéré à sévère	23% des sujets sains et 31% des asthmatiques		
Harving *et al* , 1990, en chambre d'inhalation	15 sujets asthmatiques non fumeurs	Exposition à 0,06; 0,1 et 0,7 ppm (0,008, 0,12 et 0,85 mg/m3), pendant 90 min	Fonction pulmonaire et asthme				
Kulle *et al*., 1987, en chambre d'inhalation	15 sujets sains non fumeurs	Exposition à 0, 0,5; 1; 2 et 3 ppm en continue pendant 3h, avec une période d'exercice à 2 ppm	Irritation yeux	léger à modéré	À 0,5ppm= 0%, à 1 ppm= 26%, à 2 ppm= 53%, à 3 ppm= 100%	0ppm=5%	
			Irritation nez et gorge	léger à modéré	À 0,5 ppm= 10%, 1 ppm= 5%, 2ppm= 37%, 3 ppm= 22%	0ppm=16%	
			Perception de l'odeur	léger à sévère	À 0,5 ppm= 40%, 1 ppm=26%, 2ppm=58%, 3 ppm=78%	0ppm=5%	
Kulle, 1993, en chambre d'inhalation					Réanalyse de l'étude de 1987		
Nordman *et al.*, 1985, en chambre d'inhalation	12 sujets asthmatiques (le nombre de fumeur n'est pas documenté)	Exposition à 1 et 2 ppm (1,2 à 2,5 mg/m3) pendant 30 min	test de provocation bronchique				
Pazdrak *et al* , 1993, en chambre d'inhalation	9 sujets sensibles (connus pour avoir, entre autre, des sensibilisation de la peau), exposés au formaldéhyde en milieu de travail, non fumeurs	Exposition à 0,4 ppm (0,5 mg/m3), pendant 2h	Changement dans les lavements nasaux				
Pross *et al* , 1987, en chambre d'inhalation	23 sujets asthmatiques (le nombre de fumeurs n'est pas documenté) vivant dans des maisons isolées UFFI	Exposition à 1 ppm de formaldéhyde pendant 3h puis à 1 ppm particules UFFI, sans exercice physique	Changements immunologiques et hématologiques				
Reed and Frigas, 1985, en chambre d'inhalation	13 sujets sensibles (asthme ou sensibilité au formaldéhyde) dont 5 fumeurs	Exposition à 0,1; 1 et 3 ppm pendant 20 min	Test de provocation bronchique				
Sauder *et al* , 1986, en chambre d'inhalation	9 sujets sains fumeurs	Exposition à 0 et 3 ppm, pendant 3 h, de façon continue avec 8 min d'exercice physique (bicyclette)	irritation yeux	de aucun à modéré	11% (1/9) irritation modérée des yeux, 1/9 aucun symptôme, 7/9 irritation légère soit 78%. Total irritation 11%+78%=89%	0% à 0 ppm	effet plus fort après 30 min que 60 min
			irritation nez et gorge	de aucun à modéré	56% irritation modérée du nez et de la gorge et 33% irritation légère. Total irritation gorge (léger+modéré) 89%		
			perception odeur	de aucun à modéré	44% perception odeur		

Étude	Méthodologie				Facteurs confondants					Remarque
	Évaluation de l'exposition	Évaluation des effets	Groupe témoin	Double aveugle	Température de la pièce	Taux d'humidité	Taux de renouvellement de l'air	Poussières de bois	Autres substances	
Green *et al*., 1987, en chambre d'inhalation	Méthode à l'acide chromotropique	Questionnaire et spirométrie	Les sujets à 0 ppm	ND	22,2±0,5°C	60±2%	7 m3/min (3,2 min)	non	non	Le fait d'évaluer les effets du formaldéhyde avec et sans exercice permet de voir l'impact avec le changement de respiration. Parmi les 38 sujets, 5 ont montré une baisse de plus de 10% de la fonction pulmonaire. Le groupe des asthmatiques n'a pas montré de diminution significative de la fonction pulmonaire
Harving *et al*., 1990, en chambre d'inhalation	méthode acétylacétone		les sujets exposés à 0 ppm servent de témoins	double aveugle	22,9±0,4°C	45,2±0,6%	ND	non	non	L'étude conclut en une absence d'effet du formaldéhyde sur la fonction respiratoire. L'irritation n'est pas étudiée
Kulle *et al*., 1987, en chambre d'inhalation	méthode à l'acide chromotropique	Questionnaire et spirométrie	les sujets à 0 ppm	ND	22,2±0,5°C	60±2%	7 m3/min (3,2 min)	non	non	Pas de symptômes rapportés 24h après l'exposition. Seuil de perception de l'odeur<0,5 ppm, irritation des yeux entre 0,5 et 1ppm, 1 ppm pour irritation du nez et de la gorge
Kulle, 1993, en chambre d'inhalation										Cet article réévalue le précédent
Nordman *et al*., 1985, en chambre d'inhalation	méthode à l'acide chromotropique	sérologie, spirométrie	Non		non contrôlé	non contrôlé	Pas de renouvellement de l'air	non	non	Les 12 cas d'asthme sont répertoriés comme étant directement liés à la présence de formaldéhyde, parmi une cohorte de 230 personnes. Pas de données concernant l'irritation. (la chambre d'inhalation permet de faire les test de provocation bronchique en milieu contrôlé)
Pazdrak *et al*., 1993, en chambre d'inhalation	Non précise	analyse des cellules des lavements	11 sujets sains non exposés au travail	simple aveugle	ND	ND	ND	non	non	L'étude conclut en une inflammation non spécifique et non allergique du au formaldéhyde. L'irritation est mentionnée (même pour des concentration de 0,4 ppm), mais non quantifiée. Pas de changement significatifs dans les lavements nasaux
Pross *et al*., 1987, en chambre d'inhalation	méthode à l'acide chromotropique	analyse sanguines	4 sujets asthmatiques ne vivant pas dans maison isolée par UFFI	personnel du labo ne connaissait pas l'origine des échantillons	ND	ND	ND	non	germes bactériens retrouvés dans la mousse d'isolation	L'étude ne traite pas des irritations. Les changements hématologiques sont faibles. Les changements immunologiques ne permettent pas de conclure que le formaldéhyde provoque l'asthme. Les germes retrouvés dans les mousses d'isolation de certaines maisons portent à croire qu'ils sont à l'origine des plaintes des habitants
Reed and Frigas, 1985, en chambre d'inhalation	Méthode à l'acide chromotropique	Questionnaire et spirométrie	Les sujets à 0 ppm	partiellement (parfois simple aveugle)	ND	ND	ND			Pas de données sur l'irritation des sujets. Le formaldéhyde n'a provoqué de crise d'asthme chez aucun des 13 sujets asthmatiques
Sauder *et al*., 1986, en chambre d'inhalation	méthode à l'acide chromotropique	Plethysmographie, spirométrie, questionnaire (échelle de 0 à 3)	Chaque sujet est son propre témoin	ND	22,2 ± 0,5 °C	60±2%	7,0 m3/min (changement complet en 3,2 min)	non	non	Faible diminution de FEF et FEV après 30 min (mais non signficatif après 60 et 180 min) pour expo à 3 ppm. Les effets sur la gorge et le nez sont ressentis plus sévèrement que ceux sur les yeux

Étude	Population à l'étude	Exposition	Reponse				
			Effet mesuré	Sévérité de l'effet	% de réponse effet	% de réponse témoin	Évolution en fonction du temps
Sauder *et al*., 1987, en chambre d'inhalation	9 sujets asthmatiques non fumeurs	Exposition à 0 et 3 ppm, pendant 3 h, de façon continue et sans exercice physique	irritations yeux	léger ou modéré mais supportable	78%	17% en moyenne	après 120 min, effet graduel
			irritations yeux	modéré (gênant)	11%		après 120 min, effet graduel
			irritations nez et gorge	léger ou modéré mais supportable	89%	22%	après 60 min, effet graduel
Schachter *et al*., 1986, en chambre d'inhalation	15 sujets sains, non fumeurs	Exposition à 0 et 2 ppm pendant 40 min, une exposition avec exercice (10 min) et une exposition sans exercice, en continue	Fonction pulmonaire et irritations	léger à modéré, rarement sévères, jamais invalidant	irritation des yeux , repos = 53%, activité 7/15= 47% irritation du nez repos = 40%, activité = 33% mal de gorge, Repos= 27%, Activité = 33% odeur, Repos = 80%, activité = 87% Goût, Repos = 33%, activité = 40%	Repos= 0%, activité = 7% Repos=27%, activité = 14% Repos= 14%, activité = 0% Repos= 47%, activité = 14% Repos= 14%, activité = 7%	Les symptômes d'irritation diminuent après 30 min d'inhalation
Schachter *et al*., 1987, en chambre d'inhalation	15 sujets sains, travailleurs exposés quotidiennement au formaldéhyde, dont 3 fumeurs	Exposition à 0 et 2 ppm pendant 40 min, une exposition avec exercice (10 min) et une exposition sans exercice, en continue	Fonction pulmonaire et irritations	léger à modéré, parfois sévère	irritation des yeux , repos = 47%, activité = 40% irritation du nez repos = 0%, activité = 7% mal de gorge, Repos= 0%, Activité = 0% odeur, Repos = 80%, activité = 87% Goût, Repos = 20%, activité = 27%	Repos= 0%, activité = 0% Repos=7%, activité = 0% Repos= 7%, activité = 0% Repos= 47%, activité = 33% Repos= 7%, activité = 7%	
Weber-Tschopp *et al*., 1977, en chambre d'inhalation	81 sujets sains: 33 en exposition continue et 48 en exposition intermittente	Exposition entre 0,03 et 4 ppm, durée de 37 min pour une exposition continue et de 1,5 min pour une exposition par intermittence (exposition à 0,03, 1,2, 2,1, 2,8 et 4,0 ppm)	fréquence de clignement des yeux et autres effets irritants subjectifs		A 0,5 ppm, pour HCHO seul, % irritation moderée des yeux=2%, sévère=0, fréquence de clignement doublée chez 11%. Pour des valeurs de 2,1ppm, irritation modérée des yeux chez 10%, irritation forte des yeux chez 7%, fréquence de clignement doublée chez 33%		
Witek *et al*., 1986, en chambre d'inhalation					les résultats sont repris et exploités plus en details dans les études de Schachter *et al*., 1986 et Witek *et al*., 1987		
Witek *et al*., 1987, en chambre d'inhalation	15 sujets asthmatiques, non fumeurs	Exposition à 0 et 2 ppm pendant 40 min, une exposition avec exercice (10 min) et une exposition sans exercice, en continue	Fonction pulmonaire et irritations	léger à modéré, parfois sévère	irritation des yeux , repos = 73%, activité = 33% irritation du nez repos =47%, activité = 33% mal de gorge, Repos= 33%, Activité = 40% odeur, Repos =100%, activité = 93% Goût, Repos = 60%, activité = 53%	Repos= 7%, activité = 14% Repos=20%, activité = 14% Repos= 27%, activité = 20% Repos= 33%, activité = 53% Repos= 14%, activité = 7%	

Étude	Méthodologie				Facteurs confondants					Remarque
	Évaluation de l'exposition	Évaluation des effets	Groupe témoin	Double aveugle	Température de la pièce	Taux d'humidité	Taux de renouvellement de l'air	Poussière de bois	Autres substances	
Sauder *et al.*, 1987, en chambre d'inhalation	méthode par colorimétrie et acide chromotropique	questionnaire (échelle de 0 à 5), mesures spirométriques, provocation bronchique, éthysmographie	les sujets à 0ppm	ND	22,2 ± 0,5 °C	60±2%	5,7 m3/min (4mm)	non	non	Étude qui met en évidence l'augmentation des effets avec le temps. Le maximum des effets apparaît après 60 (nez/gorge) ou 120 min (yeux), puis reste stable ou légère diminution. Augmentation significative de l'irritation du nez et de la gorge après 30 min et des yeux après 60 et 180 min 3 ppm n'entraînent pas de bronchoconstriction chez les asthmatiques au repos. Les asthmatiques ne sont pas plus sensibles au formaldéhyde que les individus sains. Pas de changement significatif de la fonction pulmonaire (FVC, FEV1, FEF25-27%, Sgaw, FRC)
Schachter *et al.*, 1986, en chambre d'inhalation	méthode à l'acide chromotropique	Questionnaire et spirométrie	les sujets à 0ppm	double aveugle	23±0,2°C	50%	ND	non	non	Pas de changement de la fonction pulmonaire après une exposition aiguë ou subaiguë (au repos ou à l'exercice). Le symptôme non-respiratoire le plus fréquent est l'irritation des yeux.
Schachter *et al.*, 1987, en chambre d'inhalation	méthode à l'acide chromotropique	Questionnaire et spirométrie	les sujets à 0ppm	double aveugle	23°C	50%	ND	non	non	Pas d'effets pulmonaires aigus à 2 ppm. Les sujets se plaignent plus souvent d'irritations ou de gênes (odorat, goût ...). Les effets irritants sont en général très légers.
Weber-Tschopp *et al.*, 1977, en chambre d'inhalation	méthode à l'acide chromotropique	mesure du taux de clignement des yeux et critères subjectifs	oui	ND			0,1	non	non	A partir de 1,7ppm il y a une différence significative de la fréquence de clignements des yeux (comparé aux témoins), mais à 3,2 ppm, cette fréquence n'a pas encore doublée. Différence significative: irritation yeux (1,2ppm), irritation nez (1,2ppm), irritation gorge (2,1ppm), fréquence de clignement des yeux(1,7ppm). Les résultats des expositions discontinues sont peu différents de ceux des exposition continues. Pour la fumée de cigarette contenant 0,5 ppm de formaldéhyde, irritation modérée des yeux 36%, sévère 27%, fréquence de clignement doublée 78%.
Witek *et al.*, 1986, en chambre d'inhalation										Les conclusions sont les mêmes que les articles Schachter *et al.*, 1986 et Witek *et al.*, 1987
Witek *et al.*, 1987 en chambre d'inhalation	méthode à l'acide chromotropique	Questionnaire et spirométrie	les sujets à 0 ppm	double aveugle	23°C	50%	ND	non	non	Les asthmatiques modérés exposés à 2 ppm de formaldéhyde ne développent pas de bronchoconstriction aigue ou retardée. Les sujets se sont plaints d'irritation (yeux, nez et gorge) qui disparaissent après l'arrêt de l'exposition.

Étude	Population à l'étude	Exposition	Réponse				
			Effet mesuré	Sévérité de l'effet	% de réponse effet irritatif	% de réponse témoin	Évolution en fonction du temps
Alexandersson et Hedenstierna, 1988, travailleurs de l'industrie de la peinture (laques)	38 sujets à l'étude dont 19 fumeurs, le nombre d'individus sains et sensibles n'est pas précisé	Exposition entre 0,11 et 2,1 ppm (0,14 et 2,60 mg/m3), moy à 0,32 ppm (0,4 mg/m3) et moy des pics à 0,56 ppm (0,7 mg/m3)	yeux		25%	3%	
			nez et gorge		15%	0%	
Alexandersson et Hedenstierna, 1989, travailleurs de l'industrie du bois	34 sujets à l'étude dont 17 fumeurs, le nombre d'individus sains et sensibles n'est pas précisé (certains étaient exposés à t=0, mais non exposés à t=5ans)	Exposition entre 0,34 et 0,4 ppm (moyenne entre 0,42 et 0,50 mg/m3), 6 à 7h par jour, à t=0 et à t=5 ans	A t=0, yeux picotement		68% (N=34)	0% (N=19)	
			demangeaisons des yeux		16% (N=34)	0% (N=19)	
			yeux qui coulent		50% (N=34)	0% (N=19)	
			nez qui coule		11% (N=34)	0% (N=19)	
			sécheresse du nez		8% (N=34)	0% (N=19)	
			diminution de l'odorat		28% (N=34)	0% (N=19)	
			A t=5ans, Yeux picotement		45% (N=21)	30% (N=32)	
			demangeaisons des yeux		40% (N=21)	37% (N=32)	
			yeux qui coulent		60% (N=21)	42% (N=32)	
			nez qui coule		30% (N=21)	22% (N=32)	
			sécheresse du nez		15% (N=21)	6% (N=32)	
			diminution de l'odorat		0% (N=21)	0% (N=32)	
Boysen et al., 1990, travailleurs d'une entreprise chimique	37 sujets (le nombre de fumeur est un facteur contrôlé, mais non publié)	Exposition entre 0,5 et >2 ppm (la majorité <2 ppm)	irritation du nez		14%	0%	
Edling et al., 1987, travailleurs de l'industrie (bois)	75 sujets exposés (nombre de sujets sain ou sensible et nature de sensibilité ne sont pas spécifiés), dont 26 fumeurs	Exposition à TWA entre 0,08 et 0,88 ppm (0,1 et 1,1 mg/m3) avec pics à 4 ppm (5 mg/m3) entre 1 et 39 ans (moyenne 10,5ans), de façon continue en milieu de travail	irritation des yeux		75%	ND	
			irritation du nez		60%		
Holness and Nethercott, 1989, travailleurs des services funéraires	84 sujets exposés	Valeur moyenne 0,36 ± 0,19 ppm, en milieu de travail	irritations des yeux		49% (N=67)	12% (N=17)	
			irritations du nez		48% (N=67)	29% (N=17)	
			irritations de la gorge		19% (N=67)	6% (N=17)	

Étude	Méthodologie				Facteurs confondants					Remarque
	Évaluation de l'exposition	Évaluation des effets	Groupe témoin	Double aveugle	Température de la pièce	Taux d'humidité	Taux de renouvellement de l'air	Poussières de bois	Autres substances	
Alexandersson et Hedenstierna, 1988, travailleurs de l'industrie de la peinture (laques)	avec appareil portatif dans la zone de respiration, méthode de chémosorption	entrevue et questionnaires, spirométrie	18 non exposés, dont 6 fumeurs		mesuré mais pas de valeurs publiées	mesuré mais pas de valeurs publiées	ND	faible	solvants (alcools, BTX)	Aucune relation évidente entre l'exposition au formaldéhyde et la diminution de la fonction pulmonaire n'a pu être mise en évidence
Alexandersson et Hedenstierna, 1989, travailleurs de l'industrie du bois		questionnaire et spirométrie	20 non exposés, dont 6 fumeurs		21 - 22°C	31 - 33%	ND			Diminution des fonctions pulmonaires avec l'exposition au formaldéhyde. L'effet serait cumulatif avec les années. Les effets seraient réversibles après 4 semaines sans exposition.
Boysen et al., 1990, travailleurs d'une entreprise chimique	évaluation subjective (pas de mesure)	questionnaire et prélèvement et analyse histologiques des cellules nasales	37 témoins		non mesuré	non mesuré	non	probable	faible	Etude surtout l'apparition de dysplasie et métaplasie chez les exposés comme signe précurseur du potentiel cancérigène
Edling et al., 1987, travailleurs de l'industrie (bois)	Non spécifiée	examen cytologiques et questionnaire	25 sujets non exposés (dont 12 fumeurs)		ND	ND	ND	probable	probable	Changements histologiques de la muqueuse nasale chez les exposés
Holness and Nethercott, 1989, travailleurs des services funéraires	méthode à l'acide chromotropique	examen clinique (dermato), spirométrie et questionnaire	38 témoins		ND	ND		entre 0,1 et 0,3 mg/m3	traces de terpènes	Pas de différence significative de diminution de la fonction pulmonaire (FEF, FEV, FVC ...)

Étude	Population à l'étude	Exposition	Réponse				
			Effet mesuré	Sévérité de l'effet	% de réponse effet irritatif	% de réponse témoin	Évolution en fonction du temps
Horvath et al., 1988, travailleurs de l'industrie (agroalimentaire et bois)	109 sujets exposés (nombre d'individus sain ou sensible n'est pas précisé), dont 53,2% de fumeurs et dont certains habitent dans des maisons mobiles	Exposition à TWA entre 0,17 et 2,93 ppm (moy 0,69, med 0,62) pour l'unité de production de panneaux de particules, exposition en continu, à long terme pendant le travail (activité)	irritation des yeux		49,50%	24,0%	
			irritation du nez et de la gorge		34,90%	13,0%	
			mal de gorge (relation dose réponse)		<0,05ppm 4%, 0,05-0,4ppm 8%, 0,4-1,0ppm 21%, 1,0-3,0ppm 33%		
Nunn et al., 1990, travailleurs d'entrepôts	125 sujets exposés au formaldéhyde et autres substances chimiques, dont 58 fumeurs	Exposition entre 0,1 et >2 ppm	pas d'étude des effets irritants, étude de la fonction respiratoire				
Ward et al., 1984, travailleurs des services d'autopsie et de pathologie	11 sujets dont 2 fumeurs	Exposition estimée en moyenne entre 0,61 et 1,32 ppm	étude du sperme (nombre, morphologie)				

Impacts d'un abaissement de la valeur d'exposition admissible au formaldéhyde

Étude	Méthodologie				Facteurs confondants					Remarque
	Évaluation de l'exposition	Évaluation des effets	Groupe témoin	Double aveugle	Température de la pièce	Taux d'humidité	Taux de renouvellement de l'air	Poussières de bois	Autres substances	
Horvath et al., 1988, travailleurs de l'industrie (agroalimentaire et bois)	méthode spectrométrique à l'acide chromotropique	questionnaire (avant et après quart de travail), spirométrie	oui (254 sujets témoins dont 53,1% de fumeurs)		23°C±1,5			entre 0,25 et 4,40 mg/m3	monoxyde de carbone	Diminution significative de FEV et FVC dans le groupe témoin
Nunn et al., 1990, travailleurs d'entrepôts	évaluation assez subjective		95 sujets non exposés, dont 43 fumeurs						produits chimiques diverses	Aucune association entre l'exposition au formaldéhyde et la diminution de la fonction pulmonaire n'a pu être mise en évidence.
Ward et al., 1984, travailleurs des services d'autopsie et de pathologie	mesure dans l'air ambiant et dans la zone de respiration	analyse de sperme	11 témoins, dont 3 fumeurs		ND	ND		non	probable, mais non documenté	Pas d'étude de l'irritation. Étude du sperme (nombre, morphologie) qui ne conclut pas en une différence entre les individus exposés et les non exposés, du fait sûrement du manque de puissance

Tableau 2 : Recensement du nombre de sujet présentant des effets irritatifs des yeux, du nez et de la gorge et percevant des odeurs en fonctions du degré d'exposition parmi les études contrôlées retenues

Nombre de sujets rapportant des irritations des yeux selon la classe d'exposition et le degré de sévérité

D° conf	Étude	Sévérité effets	Classe d'exposition					
			0 à <0,3 ppm	0,3 à <0,75 ppm	0,75 à <1 ppm	1 à <2 ppm	2 à <3 ppm	3ppm et +
+	Sauder, 1987	aucun ou léger	9					6
	N=9	modéré (supportable ou gênant)	0					3
		sévère	0					0
+	Sauder, 1987	aucun ou léger	9					8
	N=9	modéré (supportable ou gênant)	0					1
		sévère	0					0
++	Weber-Tshopp, 1977	aucun ou léger		32				28
	N=33	modéré (supportable ou gênant)		1				3
		sévère		0				2
++	Schachter, 1986	aucun ou léger	15				12	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0				2	
		sévère	0				1	
++	Schachter, 1987	aucun ou léger	15				13	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0				2	
		sévère	0				0	
++	Witek, 1987	aucun ou léger	14				11	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	1				3	
		sévère	0				1	
+	Kulle, 1987	aucun ou léger	15	15		13	13	10
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0	0		2	2	5
		sévère	0	0		0	0	0
+	Green, 1987	aucun ou léger						29
	N=38	modéré (supportable ou gênant)						8
		sévère						1
+	Day, 1984	aucun ou léger				16		
	N=18	modéré (supportable ou gênant)				2		
		sévère				0		
+	Bender, 1983	aucun ou léger	28	45	5	24		
	N=variable	modéré (supportable ou gênant)	0	0	0	3		
		sévère	0	0	0	0		
+	Andersen, 1983	aucun ou léger	16	16	14	14		
	N=16	modéré (supportable ou gênant)	0	0	2	2		
		sévère	0	0	0	0		

NB : La colonne "D° conf" représente le degré de confiance conféré à l'étude et indique le degré de confiance modérément élevé ("+") ou élevé ("++") attribué à chacune d'elles.

Nombre de sujets rapportant des irritations du nez selon la classe d'exposition et le degré de sévérité

D° conf	Étude	Sévérité effets	Classe d'exposition					
			0 à <0,3 ppm	0,3 à <0,75 ppm	0,75 à <1 ppm	1 à <2 ppm	2 à <3 ppm	3ppm et +
+	Sauder, 1987	aucun ou léger	9					6
	N=9	modéré (supportable ou gênant)	0					3
		sévère	0					0
+	Sauder, 1987	aucun ou léger						4
	N=9	modéré (supportable ou gênant)						5
		sévère						0
++	Weber-Tshopp, 1977	aucun ou léger						
	N=33	modéré (supportable ou gênant)						
		sévère						
++	Schachter, 1986	aucun ou léger	15				14	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0				1	
		sévère	0				0	
++	Schachter, 1987	aucun ou léger	14				15	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	1				0	
		sévère	0				0	
++	Witek, 1987	aucun ou léger	14				13	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	1				2	
		sévère	0				0	
+	Kulle, 1987	aucun ou léger	15	15		15	13	14
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0	0		0	2	1
		sévère	0	0		0	0	0
+	Green, 1987	aucun ou léger						26
	N=38	modéré (supportable ou gênant)						12
		sévère						0
+	Day, 1984	aucun ou léger				17		
	N=18	modéré (supportable ou gênant)				1		
		sévère				0		
+	Bender, 1983	aucun ou léger						
	N=variable	modéré (supportable ou gênant)						
		sévère						
+	Andersen, 1983	aucun ou léger	16	16	14	14		
	N=16	modéré (supportable ou gênant)	0	0	2	2		
		sévère	0	0	0	0		

NB : La colonne "D° conf" représente le degré de confiance conféré à l'étude et indique le degré de confiance modérément élevé ("+") ou élevé ("++") attribué à chacune d'elles.

Nombre de sujets rapportant des irritations de la gorge selon la classe d'exposition et le degré de sévérité

D° conf	Étude	Sévérité effets	Classe d'exposition					
			0 à <0,3 ppm	0,3 à <0,75 ppm	0,75 à <1 ppm	1 à <2 ppm	2 à <3 ppm	3ppm et +
+	Sauder, 1987	aucun ou léger	9					6
	N=9	modéré (supportable ou gênant)	0					3
		sévère	0					0
+	Sauder, 1987	aucun ou léger						4
	N=9	modéré (supportable ou gênant)						5
		sévère						0
++	Weber-Tshopp, 1977	aucun ou léger						
	N=33	modéré (supportable ou gênant)						
		sévère						
++	Schachter, 1986	aucun ou léger	15				15	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0				0	
		sévère	0				0	
++	Schachter, 1987	aucun ou léger	14				15	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	1				0	
		sévère	0				0	
++	Witek, 1987	aucun ou léger	15				14	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0				1	
		sévère	0				0	
+	Kulle, 1987	aucun ou léger	15	15		15	13	14
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0	0		0	2	1
		sévère	0	0		0	0	0
+	Green, 1987	aucun ou léger						26
	N=38	modéré (supportable ou gênant)						12
		sévère						0
+	Day, 1984	aucun ou léger				17		
	N=18	modéré (supportable ou gênant)				1		
		sévère				0		
+	Bender, 1983	aucun ou léger						
	N=variable	modéré (supportable ou gênant)						
		sévère						
+	Andersen, 1983	aucun ou léger	16	16	14	14		
	N=16	modéré (supportable ou gênant)	0	0	2	2		
		sévère	0	0	0	0		

NB : La colonne "D° conf" représente le degré de confiance conféré à l'étude et indique le degré de confiance modérément élevé ("+") ou élevé ("++") attribué à chacune d'elles.

Nombre de sujets rapportant une perception de l'odeur selon la classe d'exposition et le degré de sévérité

D° conf	Étude	Sévérité effets	Classe d'exposition					
			0 à <0,3 ppm	0,3 à <0,75 ppm	0,75 à <1 ppm	1 à <2 ppm	2 à <3 ppm	3ppm et +
+	Sauder, 1987	aucun ou léger						
	N=9	modéré (supportable ou gênant)						
		sévère						
+	Sauder, 1987	aucun ou léger						7
	N=9	modéré (supportable ou gênant)						2
		sévère						0
++	Weber-Tshopp, 1977	aucun ou léger						
	N=33	modéré (supportable ou gênant)						
		sévère						
++	Schachter, 1986	aucun ou léger	15				9	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0				6	
		sévère	0				0	
++	Schachter, 1987	aucun ou léger	13				7	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	1				6	
		sévère	1				2	
++	Witek, 1987	aucun ou léger	14				3	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0				9	
		sévère	1				3	
+	Kulle, 1987	aucun ou léger	15				11	
	N=15	modéré (supportable ou gênant)	0				4	
		sévère	0				0	
+	Green, 1987	aucun ou léger						28
	N=38	modéré (supportable ou gênant)						10
		sévère						0
+	Day, 1984	aucun ou léger						
	N=18	modéré (supportable ou gênant)						
		sévère						
+	Bender, 1983	aucun ou léger						
	N=variable	modéré (supportable ou gênant)						
		sévère						
+	Andersen, 1983	aucun ou léger						
	N=16	modéré (supportable ou gênant)						
		sévère						

NB : La colonne "D° conf" représente le degré de confiance conféré à l'étude et indique le degré de confiance modérément élevé ("+") ou élevé ("++") attribué à chacune d'elles.

Tableau 3 : Nombre et pourcentage de travailleurs présentant des effets irritants dans les études menées en milieu de travail en fonction du degré d'exposition

			Horvath *et al.* (1988)		Edling *et al.* (1987)		Holness et Nethercott (1989)		Alexandersson et Hedenstierna (1989)		Alexandersson et Hedenstierna (1988)	
Effet			Témoins	Exposés	Témoins	Exposés	Témoins	Exposés	Témoins	Exposés	Témoins	Exposés
Irritation des yeux	Non	N	193	55		19	30	49	19	8	17	28
		%	76%	50%		25%	79%	58%	59%	38%	94%	74%
	Oui	N	61	54		56	8	35	13	13	1	10
		%	24%	50%		75%	21%	42%	41%	62%	6%	26%
	Somme	N	254	109		75	38	84	32	21	18	38
		%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Irritation du nez	Non	N	221	71		30	32	47	25	15	18	32
		%	87%	65%		40%	84%	56%	78%	71%	100%	84%
	Oui	N	33	38		45	6	37	7	6	0	6
		%	13%	35%		60%	16%	44%	22%	29%	0%	16%
	Somme	N	254	109		75	38	84	32	21	18	38
		%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Irritation de la gorge	Non	N	221	71			36	70			18	32
		%	87%	65%			95%	83%			100%	84%
	Oui	N	33	38			2	14			0	6
		%	13%	35%			5%	17%			0%	16%
	Somme	N	254	109			38	84			18	38
		%	100%	100%			100%	100%			100%	100%
Données exposition (ppm)		Moyenne		0,69				0,36				0,32
		Médiane		0,62								
		Écart type						0,19				
		Fourchette		0,17-2,93		0,08-0,88				0,34-0,4		0,11-2,1
		Pics				4						moy 0,56

5.1.2 Détermination de la relation dose-réponse à partir des données de la littérature

À partir des données du Tableau 2, la relation dose-réponse globale a été déterminée. Les résultats sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4 : Nombre de sujets et proportion (%) présentant des effets irritants des yeux, du nez et de la gorge suite à une exposition aiguë à différentes concentrations de formaldéhyde, d'après l'ensemble des données d'études contrôlées disponibles dans la littérature

Nature de l'effet	Sévérité		Exposition (ppm)						
			0 - <0,3	0,3 - <0,75	0,75 - <1	1 - <2	2 - <3	≥3	Total
Irritation des yeux	Aucun effet ou effet léger	Effectif (N)	121	108	19	67	49	81	445
		Proportion (%)	99,2%	99,1%	90,5%	88,2%	81,7%	77,9%	90,4%
	Effet modéré (supportable ou gênant)	Effectif (N)	1	1	2	9	9	20	42
		Proportion (%)	0,8%	0,9%	9,5%	11,8%	15,0%	19,2%	8,5%
	Effet sévère	Effectif (N)	0	0	0	0	2	3	5
		Proportion (%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	3,3%	2,9%	1,0%
	Total	Effectif (N)	122	109	21	76	60	104	492
		Proportion (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Irritation du nez	Aucun effet ou effet léger	Effectif (N)	83	31	14	46	55	50	279
		Proportion (%)	97,6%	100,0%	87,5%	93,9%	91,7%	70,4%	89,4%
	Effet modéré (supportable ou gênant)	Effectif (N)	2	0	2	3	5	21	33
		Proportion (%)	2,4%	0,0%	12,5%	6,1%	8,3%	29,6%	10,6%
	Effet sévère	Effectif (N)	0	0	0	0	0	0	0
		Proportion (%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Total	Effectif (N)	85	31	16	49	60	71	312
		Proportion (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Irritation de la gorge	Aucun effet ou effet léger	Effectif (N)	84	31	14	46	57	50	282
		Proportion (%)	98,8%	100,0%	87,5%	93,9%	95,0%	70,4%	90,4%
	Effet modéré (supportable ou gênant)	Effectif (N)	1	0	2	3	3	21	30
		Proportion (%)	1,2%	0,0%	12,5%	6,1%	5,0%	29,6%	9,6%
	Effet sévère	Effectif (N)	0	0	0	0	0	0	0
		Proportion (%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Total	Effectif (N)	85	31	16	49	60	71	312
		Proportion (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Nature de l'effet	Sévérité		Exposition (ppm)						
			0 - <0,3	0,3 - <0,75	0,75 - <1	1 - <2	2 - <3	≥3	Total
Perception de l'odeur	Aucun effet ou effet léger	Effectif (N)	57	ND	ND	ND	30	35	122
		Proportion (%)	95,0%	ND	ND	ND	50,0%	74,5%	73,1%
	Effet modéré (supportable ou gênant)	Effectif (N)	1	ND	ND	ND	25	12	38
		Proportion (%)	1,7%	ND	ND	ND	41,7%	25,5%	22,8%
	Effet sévère	Effectif (N)	2	ND	ND	ND	5	ND	7
		Proportion (%)	3,3%	ND	ND	ND	8,3%	ND	4,2%
	Total	Effectif (N)	60	ND	ND	ND	60	47	167
		Proportion (%)	100,0%	ND	ND	ND	100,0%	100,0%	100,0%

ND: non déterminé

La classe "≥3" représente les sujets exposés entre 3 et 4 ppm

L'analyse du Tableau 4 met en évidence :

- la diminution de la proportion des individus ne présentant aucun effet ou un effet léger lorsque la concentration en formaldéhyde augmente au-delà de 0,75 ppm ;
- l'augmentation de la proportion des individus présentant un effet (modéré ou sévère), lorsque la concentration en formaldéhyde augmente au-delà de 0,75 ppm ;
- les deux phénomènes précédents montrent l'existence d'une relation exposition-réponse pour les effets irritants en présence de formaldéhyde ;
- la quantité de données concernant la perception de l'odeur et la subjectivité de mesure de ce paramètre ont conduit à ne pas retenir cet effet pour l'exploitation des résultats.

Il est par ailleurs important de mentionner que dans la catégorie « effets modérés », qui regroupe à la fois les effets modérés supportables et les effets modérés gênants, les effets rapportés dans la littérature, dans le cadre d'études contrôlées, pour des concentrations allant jusqu'à 3 ppm, sont pour la majorité, plutôt supportables que gênants. De plus, il a été observé que les effets sévères apparaissent pour des concentrations plus élevées que les effets modérés, ce qui était prévisible. Ces effets ne se manifestent que pour les yeux à des concentrations inférieures à 3 ppm, et ce, en très faibles proportions. Ils n'apparaissent pas pour le nez et la gorge à ces concentrations. Par ailleurs, les concentrations d'apparition d'effets sont en accord avec les NOAEL et les LOAEL pour l'humain déterminés dans les différentes études et présentés dans l'Appendice 1.

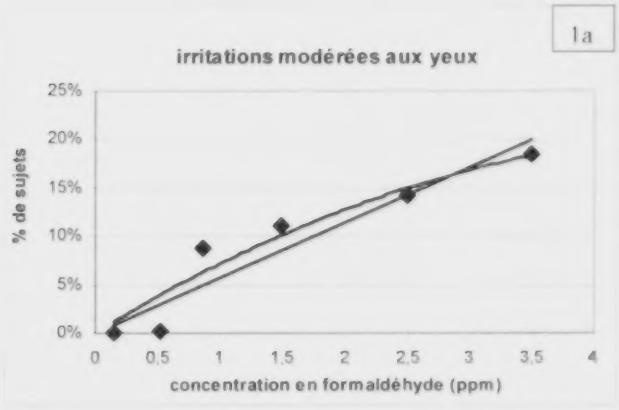
Basés sur les données présentées au Tableau 4, des modèles mathématiques de relation dose-réponse, soit des courbes linéaires et polynomiales de degré 2 à 4 ont été dérivées pour l'irritation des yeux, du nez et de la gorge, après que les valeurs de bruit de fond aient été retranchées (classe 0 - <0,3 ppm). La Figure 1 présente l'ajustement statistique optimal des modèles de régressions linéaires et polynomiales de degré 2 (ou autrement dit des régressions quadratiques) aux données du Tableau 4. Le Tableau 5 présente les équations des régressions linéaires et quadratiques ainsi que les coefficients de corrélation obtenus lors de ces ajustements. Les régressions polynomiales

de degré 3 et 4 n'ont pas été retenues étant donné que les résultats ne montraient aucune correspondance avec la réalité.

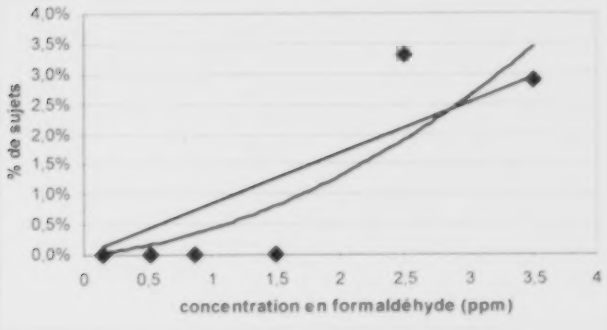
Tableau 5 : Équations des modèles mathématiques linéaires et quadratiques ajustés aux données expérimentales pour la détermination de la relation dose-réponse

Effet considéré	Type de régression	Équations	Coefficients de corrélation
Yeux - Modéré	Linéaire	$y = 0,0569x$	$R^2 = 0,8880$
	Quadratique	$y = -0,0075x^2 + 0,0784x$	$R^2 = 0,9174$
Yeux - Sévère	Linéaire	$y = 0,0084x$	$R^2 = 0,7069$
	Quadratique	$y = 0,0022x^2 + 0,002x$	$R^2 = 0,7633$
Nez - Modéré	Linéaire	$y = 0,057x$	$R^2 = 0,6532$
	Quadratique	$y = 0,0196x^2 + 0,0006x$	$R^2 = 0,7611$
Gorge - Modéré	Linéaire	$y = 0,0578x$	$R^2 = 0,5821$
	Quadratique	$y = 0,0196x^2 + 0,0014x$	$R^2 = 0,6793$

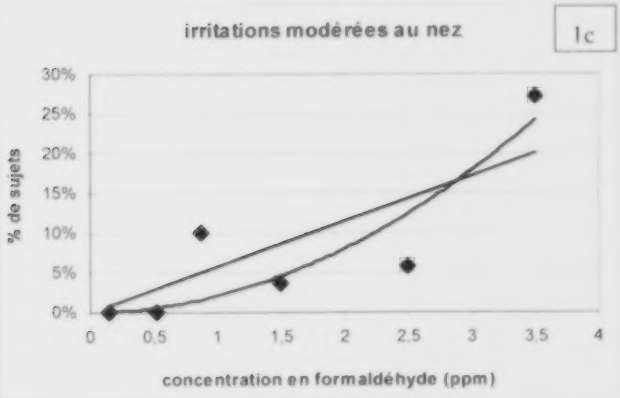
Figure 1 : Courbes des relations dose-réponse linéaires et quadratiques représentant le pourcentage de la population présentant des effets irritants attribuables à une exposition au formaldéhyde



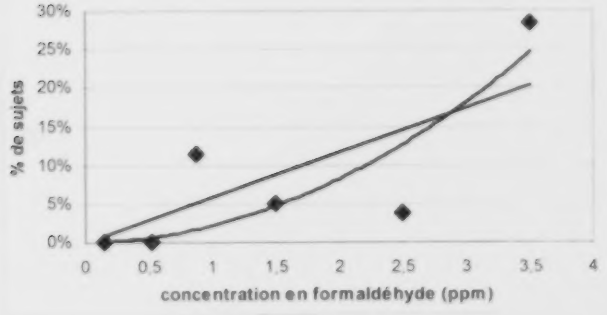
1b


irritations sévères aux yeux
4,0%
3,5%
3,0%
2,5%
2,0%
1,5%
1,0%
0,5%
0,0%
% de sujets
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5
4
concentration en formaldéhyde (ppm)

1c


irritations modérées au nez
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% de sujets
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5
4
concentration en formaldéhyde (ppm)

1d


irritations modérées à la gorge
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% de sujets
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5
4
concentration en formaldéhyde (ppm)

Ces quatre graphiques montrent que les équations des régressions polynomiales de degré 2 (ou autrement dit des régressions quadratiques) présentent un meilleur ajustement aux points expérimentaux et les coefficients de corrélation des régressions quadratiques sont meilleurs que ceux des régressions linéaires. La régression quadratique a donc été considérée comme la plus adéquate pour décrire la relation dose-réponse existant entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition des effets irritants. L'irritation modérée des yeux présente le meilleur coefficient de corrélation, suivi par l'irritation sévère des yeux, puis l'irritation modérée du nez et de la gorge. L'irritation modérée des yeux semble donc être l'effet le plus sensible et le plus précis reflétant l'état de la population.

Les équations des régressions quadratiques déterminées statistiquement à partir des points expérimentaux de l'analyse de l'ensemble des études retenues de la littérature ont permis d'estimer le pourcentage théorique de personnes susceptibles de présenter un effet irritatif en fonction des concentrations ciblées dans le cadre d'un abaissement de la norme (Tableau 6 et Figure 2). Les données expérimentales ont montré qu'il n'y a pas de différence entre la proportion de symptômes présentés par des sujets témoins sans exposition professionnelle et des individus exposés à des concentrations de formaldéhyde inférieures à 0,75 ppm. Pour ces classes d'exposition (0 - <0,3 et 0,3 - <0,75 ppm), le pourcentage de réponse, attribuable à l'exposition au formaldéhyde, a donc été considéré nul pour les effets modérés aux yeux, au nez et à la gorge. Pour les effets sévères aux yeux, le pourcentage de réponse est également négligeable pour la classe 0,75 - < 1,0 ppm.

Bien que le modèle quadratique ait été utilisé pour l'établissement de relation dose-réponse, il a été observé que, quel que soit le modèle choisi, il y a peu de différence dans l'estimation des proportions des personnes susceptibles de présenter des effets irritants.

Le Tableau 6, dont les données sont également représentées à la Figure 2, indique que les travailleurs exposés à des concentrations de formaldéhyde inférieures à 0,75 ppm ne devraient pas présenter d'effets irritants modérés ou sévères des yeux, du nez ou de la gorge. Parmi les travailleurs exposés à une concentration en formaldéhyde entre 0,75 et <1,0 ppm, 6,3% d'entre eux sont susceptibles de présenter des irritations modérées des yeux ; aucun ne serait susceptible de présenter des irritations sévères des yeux et 1,6 % d'entre eux pourraient présenter des irritations modérées du nez et de la gorge. Les valeurs correspondantes pour les travailleurs exposés à une concentration en formaldéhyde entre 1 et <2,0 ppm sont 10,1%, 0,8% et ≈4,5 %, ainsi que de 14,9%, 1,9% et ≈12,5% pour les travailleurs exposés entre 2 et <3 ppm (≥ 2 ppm).

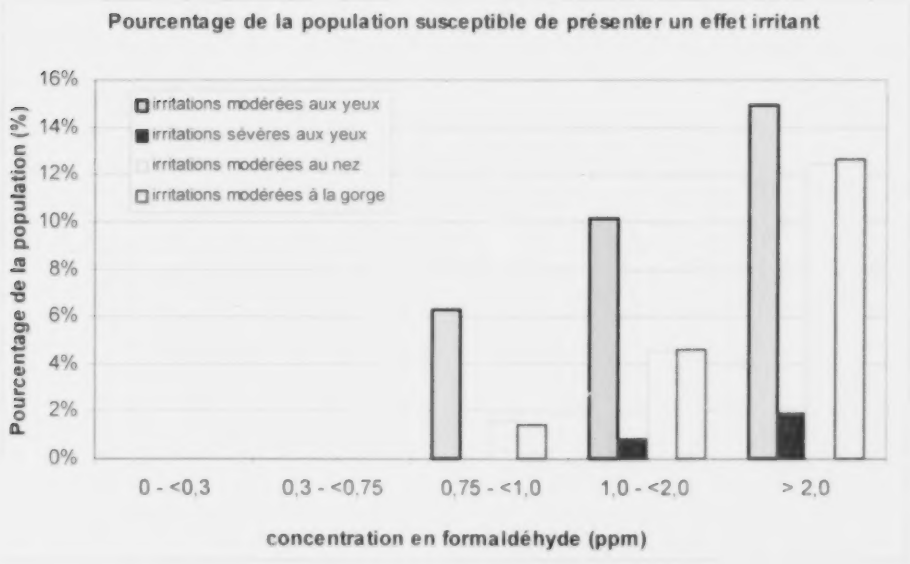
Tableau 6 : Pourcentage moyen théorique de la population exposée susceptible de présenter des effets irritants aux yeux, au nez ou à la gorge, attribuables exclusivement au formaldéhyde, en fonction de la sévérité de l'effet, pour une classe d'exposition donnée

Effet considéré	Fraction de la population exposée (en %) présentant des effets irritants				
	0 - <0,3 ppm	0,3 - <0,75 ppm	0,75 - <1,0 ppm*	1,0 - <2,0 ppm*	≥ 2,0 ppm*
Irritation des yeux Effet modéré	0%	0%	6,3%	10,1%	14,9%
Irritation des yeux Effet sévère	0%	0%	0%	0,8%	1,9%
Irritation du nez Effet modéré	0%	0%	1,6%	4,5%	12,4%
Irritation de gorge Effet modéré	0%	0%	1,6%	4,6%	12,6%

* Les valeurs de ces classes ont été calculées pour les centres des classes d'exposition, à partir des modèles de régression quadratiques auxquels le bruit de fond a été soustrait

N.B. : la classe ≥ 2,0 ppm représente les individus exposés entre 2,0 et < 3,0 ppm

Figure 2 : Pourcentage moyen théorique de la population exposée susceptible de présenter des effets irritants aux yeux, au nez ou à la gorge, attribuables exclusivement au formaldéhyde, en fonction de la sévérité de l'effet, pour une classe d'exposition donnée



5.1.3 Application de la relation dose-réponse aux données d'exposition au formaldéhyde dans les différents secteurs industriels au Québec

Les résultats concernant cette section se trouvent dans le rapport principal. De plus, les résultats spécifiques par secteur industriel se trouvent individuellement dans les différentes annexes sectorielles. Il est donc conseillé de s'y rapporter.

5.1.4 Détermination de l'impact sur la santé de l'abaissement de la norme à 1,0, 0,75 ou 0,3 ppm

Les résultats concernant cette section se trouvent dans le rapport principal. De plus, les résultats spécifiques par secteur industriel se trouvent individuellement dans les différentes annexes sectorielles. Il est donc conseillé de s'y rapporter.

5.2 Effets dus à une exposition subaiguë à subchronique

Il existe à la fois des études effectuées en milieu contrôlé et d'autres en milieu de travail qui concernent les effets du formaldéhyde sur la santé suite à une exposition subaiguë à subchronique.

Certaines études ont été réalisées en milieu contrôlé sur des sujets sains ou asthmatiques, sans exposition professionnelle documentée, pour vérifier une association possible entre une exposition aiguë ou subaiguë à des vapeurs de formaldéhyde et la diminution de la fonction pulmonaire ou le déclenchement de crises d'asthme (8, 10, 12, 13, 56-59). La majorité de ces études n'ont pas observé de changement significatif dans la fonction pulmonaire, la réactivité bronchique ou la bronchoconstriction pour des concentrations d'exposition allant jusqu'à 2 ou 3 ppm inclus (10, 12, 56-59). Sauder et al. (13) ont toutefois observé une diminution transitoire de la fonction pulmonaire après exposition aiguë à 3 ppm chez des sujets sains. Green et al. (8) ont observé une diminution statistiquement significative de la fonction pulmonaire chez des individus non asthmatiques exposés à 3 ppm alors que des sujets asthmatiques exposés à 3 ppm ne montraient pas de diminution de la fonction pulmonaire.

Certaines études en milieu contrôlé ont également été réalisées sur des sujets exposés professionnellement au formaldéhyde pour vérifier l'apparition de ces symptômes suite à une exposition aiguë ou subaiguë à des vapeurs de formaldéhyde en chambre d'inhalation (11, 16, 17, 60). Dans les études de Schachter et al. (60) et Reed et Frigas (11), aucune altération de la fonction pulmonaire, de symptômes au niveau des voies respiratoires inférieures ou de crises d'asthme n'ont été observés pour des concentrations d'exposition allant jusqu'à 2 ou 3 ppm. Toutefois, dans l'étude de Nordman et al. (16) sur 230 travailleurs connus pour avoir des symptômes respiratoires de type asthmatique, une exposition aiguë à des vapeurs de formaldéhyde en chambre d'inhalation a déclenché des crises d'asthme chez 11 des sujets exposés à 2 ppm et un seul a répondu à 1 ppm. Par ailleurs, Lemière et al. (17) ont rapporté les cas de 3 travailleurs ayant développé des réactions asthmatiques suite à une exposition professionnelle. Des évaluations ont été réalisées chez ces sujets en milieu clinique, en chambre d'inhalation. Dans un premier temps, ils ont été exposés à des particules de résine contenant différentes substances chimiques (phénol, amine, formaldéhyde,

de concentrations inconnues), les trois sujets ont manifesté des altérations de la fonction pulmonaire et des réactions asthmatiques. Dans un deuxième temps, ils furent exposés seulement au formaldéhyde gazeux à des concentrations allant jusqu'à 2 ppm, aucune réaction n'a été observée chez deux des sujets alors que le troisième a développé une réaction de type asthmatique. Dans tous les cas, l'arrêt de l'exposition a permis de retrouver un état asymptomatique.

Plusieurs études ont également été effectuées en milieu de travail pour évaluer des altérations de la fonction pulmonaire chez des individus exposés au formaldéhyde (9, 18, 19, 61). L'étude de Alexandersson et Hedenstierna (18) a mis en évidence une diminution significative seulement de la capacité vitale forcée et du volume expiratoire forcé en 1 seconde mais pas pour les autres fonctions pulmonaires lorsque les travailleurs étaient exposés à environ 0,5 ppm de formaldéhyde. Une étude similaire effectuée par les mêmes auteurs (19) a montré également une diminution significative de la fonction pulmonaire chez les travailleurs exposés quotidiennement pendant plusieurs années à environ 0,5 ppm de formaldéhyde. Cependant, cette diminution s'est montrée réversible et les sujets ont retrouvé l'intégralité de leur fonction pulmonaire après quatre semaines sans exposition. Il est toutefois important de noter que ces études ont été réalisées dans des industries utilisant de nombreux autres produits chimiques possiblement irritants (industrie des peintures et des laques, (18)) et que la poussière de bois était également présente (19). Ainsi, la présence de facteurs confondants non contrôlés ne permet pas d'incriminer avec certitude le formaldéhyde comme étant l'agent causal de cet effet. A contrario, les autres études effectuées également en milieu de travail (61) n'ont pas mis en évidence de diminution de la fonction respiratoire chez des travailleurs exposés à des concentrations de formaldéhyde allant jusqu'à 2,0 ppm. Dans l'étude de Holness et Nethercott (9), 4% des 84 travailleurs avaient répondu positivement à des tests cutanés spécifiques au formaldéhyde mais ces résultats ne permettent pas de conclure en une réponse induite par une exposition des voies respiratoires en milieu de travail.

5.3 Résultats concernant les effets dus à une exposition chronique

5.3.1 Évaluation des études épidémiologiques

Afin d'évaluer le risque de cancers associés à des expositions au formaldéhyde en milieu de travail, les études épidémiologiques (cohorte, cas-témoins, meta-analyse) traitant du sujet ont été revues, sélectionnées selon des critères pré-établis et analysées. L'analyse détaillée de ces études et des résultats est présentée dans l'Appendice 2.

5.3.1.1 Études cas-témoins

Les cancers des sinus et des fosses nasales ont été évalués dans la moitié des études retenues, c'est-à-dire dans neuf études parmi 18. Deux de ces études (62, 63) ont montré des résultats négatifs (OR de 0,3 et 0,4, respectivement), soit une tendance vers un effet protecteur du formaldéhyde mais statistiquement non significatif. Deux autres études (30, 64) ont montré des résultats positifs (OR de 1,5 et 2,5, respectivement) mais également non statistiquement significatifs. Dans une étude (65), un risque statistiquement significatif a été obtenu (OR: 2,5; IC90%: 1,5-4,3) ; les auteurs ont cependant utilisé un intervalle de confiance à 90% au lieu de 95%. Quatre études ont

rapporté un risque statistiquement significatif dans une ou plusieurs de leurs subdivisions. Dans la première des quatre études (20), un risque significatif a été obtenu chez les hommes (OR: 2,8; IC95%: 1,8-4,3), et chez les hommes également exposés aux sciures fines (OR: 3,5; IC95%: 2,2-5,6). *Dans les trois autres études où le carcinome spinocellulaire et l'adénocarcinome* des sinus et des fosses nasales ont été évalués séparément (22, 23, 66), la tendance était la même, c'est-à-dire aucune augmentation de risque observée pour le carcinome spinocellulaire, mais présence d'une augmentation du risque pour l'adénocarcinome. Parmi ces trois études, la première étude (66) a rapporté un risque largement significatif pour l'adénocarcinome chez les hommes exposés à des niveaux moyens et élevés (OR: 5,33; IC95%: 1,28-22,20), chez les hommes exposés pendant plus de 20 ans (OR: 6,86; IC95%: 1,69-27,80) et chez les hommes ayant une exposition cumulative élevée (OR: 6,91; IC95%: 1,69-28,23). Pour ces deux dernières observations, les intervalles de confiance très grands traduisent un manque de puissance important réduisant la précision et conséquemment la portée des conclusions sur le OR observé. La seconde étude (22) a rapporté un risque significatif pour l'adénocarcinome (OR: 3,30; IC95%: 1,98-5,49) ainsi qu'un risque significatif (OR: 1,66; IC95%: 1,27-2,17) chez les hommes (adénocarcinome et carcinome spinocellulaire confondus). La dernière étude des trois (23) a rapporté un risque significatif pour l'adénocarcinome chez les hommes exposés à des concentrations moyennes de formaldéhyde (OR: 2,4; IC95%: 1,3-4,5), chez les hommes exposés à des concentrations élevées (OR: 3,0; IC95%: 1,5-5,7) et chez les femmes exposées à des concentrations élevées (OR: 6,2; IC95%: 2,0-19,7). Il est à noter que les deux dernières études (22, 23) sont des études combinées (méta-analyse) de 8 et 12 études respectivement, et qu'elles incluent la deuxième étude (66). Près de 50% des cas rapportés dans les études combinées proviennent de cette deuxième étude; il est donc normal d'observer une concordance entre ces trois études.

Concernant certains cancers de la cavité buccale et du pharynx, l'évaluation a été réalisée dans onze études (20, 28, 31, 32, 37, 63, 64, 67-70). Lorsque les cancers de la cavité buccale et du pharynx étaient évalués globalement, un risque statistiquement non significatif (OR de 1,3 et 1,8, respectivement) a été observé (37, 70). L'évaluation du pharynx seul (70) ainsi que de l'oropharynx et de l'hypopharynx (63) n'a pas permis de mettre en évidence la présence d'un risque accru (OR de 1,01 et OR de 0,6 et 1,5, respectivement). Par contre, dans une étude ayant évalué le carcinome spinocellulaire de l'hypopharynx (28), un risque statistiquement significatif (OR: 3,78; IC95%: 1,50-9,49) a été obtenu chez les individus dont la probabilité d'exposition était supérieure à 50%. Le cancer du nasopharynx a par ailleurs été évalué séparément dans huit études cas-témoins. Parmi ces huit études, quatre études (20, 63, 64, 69) n'ont pas observé de résultats statistiquement significatifs (valeurs de OR de 0,7 à 2,6 selon les études). Les quatre autres études (30-32, 68) ont rapporté un risque statistiquement significatif sous différentes conditions: 1) chez les individus probablement exposés à de hauts niveaux pendant plus de 20 ans précédant le décès, et morts à plus de 68 ans (OR: 4,0; bilatéral, p = 0,015) (30) ; 2) chez les travailleurs exposés pendant moins de 15 ans (OR: 2,7; IC95%: 1,1-6,6), chez ceux où il s'est passé plus de 25 ans depuis la première exposition (OR: 2,9; IC95%: 1,1-7,6) et également chez ceux qui avaient moins de 25 ans lors de la première exposition (OR: 2,7; IC95%: 1,1-6,6) (31) ; 3) chez les travailleurs dont l'exposition cumulative était la plus élevée (OR: 3,0; IC95%: 1,3-6,6) (68); 4) chez les travailleurs exposés et positifs au virus EBV (OR: 2,7; IC95%: 1,2-5,9) (32).

Le cancer du larynx a également été évalué dans trois études (28, 36, 37). Aucune de ces études n'a rapporté de risque statistiquement significatif (valeurs de OR de 0,9 à 4,3 selon les études), sauf une pour laquelle un risque largement significatif a été obtenu chez les individus fortement

exposés pendant 10 ans ou plus (OR: 4,3; IC95%: 1,0-18,7) (36) mais avec un manque de puissance, réduisant la précision et nuançant les conclusions que l'on peut en tirer. Finalement, dans une étude (67) ayant évalué les voies respiratoires supérieures globalement, un risque non significatif a été observé (OR: 2,38; IC90%: 0,43-13,2).

D'après les résultats obtenus dans les études cas-témoins, il est difficile de conclure avec un bon degré de confiance que le formaldéhyde puisse causer des cancers des sinus et des fosses nasales, de la cavité buccale, du pharynx et du larynx chez l'humain. Les résultats ne concordent pas toujours entre les différentes études. En effet, on retrouve parfois une certaine relation avec la durée d'exposition tandis que dans d'autres études, on retrouve plutôt une relation avec l'exposition cumulative, la durée depuis la première exposition ou avec les niveaux moyens d'exposition. Il n'y a définitivement pas de tendance générale qui ressort de ces études. Une autre limite majeure de ces études est le manque de puissance observable sur la base des intervalles de confiance obtenus sur les OR calculés. Plusieurs autres limites ont été notées par les auteurs comme la présence de facteurs confondants potentiels non contrôlés, ou des limites dans l'évaluation de l'exposition.

5.3.1.2 Analyse des études de cohorte

Le cancer du sinus et des fosses nasales a été étudié dans neuf études (24, 25, 29, 34, 38, 42, 71-73). Cependant, étant donné la rareté de ce type de cancer, cinq études (38, 42, 71-73) ne rapportent aucun cas de cancers alors que le nombre attendu, lorsque indiqué, variait entre 0,5 et 1,7. Lorsque des cas ont été observés (24, 34), le nombre observé était toujours plus faible que le nombre attendu selon les données sanitaires dans la population générale, soit respectivement 1 au lieu de 1,7 et 2 au lieu de 2,2. Une autre étude (29) a obtenu un risque statistiquement non significatif (SMR: 381) où seulement 2 cas ont été observés. Finalement, une dernière étude (25) a observé un risque statistiquement significatif chez les individus exposés au formaldéhyde (SPIR: 2,3; IC95%:1,3-4,0) et chez les travailleurs exposés au formaldéhyde mais non exposés aux sciures fines (SPIR: 3,0; IC95%:1,4-5,7).

Le cancer de la cavité buccale et du pharynx a été étudié dans neuf études de cohorte (24, 25, 29, 34, 38, 42, 71-73). Seulement une étude (29) a observé une augmentation statistiquement significative des cancers (SMR: 229; $p \leq 0,05$), parmi les employés à court terme (employés pendant moins de un an) engagés entre 1947 et 1956; les autres études ont obtenu une mesure de risque statistiquement non significative entre 28 et 201. Deux études (29, 38) ont évalué la cavité buccale séparément. La première étude (29) a obtenu un risque statistiquement non significatif (SMR: 131) mais la deuxième étude (38) a obtenu une augmentation significative (SMR: 343; IC90%:118-786), cependant les auteurs ont utilisé un intervalle de confiance de 90%. Ils ont également obtenu un risque statistiquement significatif chez les travailleurs exposés pendant plus de 10 ans (SMR: 757; $p<0,01$). Lorsque le cancer du pharynx (34, 38) a été évalué séparément, et un risque statistiquement non significatif a été rapporté (SMR de 113 et 147, respectivement). Douze études (24, 25, 29, 33, 34, 38, 42, 71-74) ont par ailleurs évalué le cancer du nasopharynx séparément. Cependant, étant donné la rareté de ce type de cancer, cinq études (34, 38, 71-73) n'ont observé aucun cas. Une seule de ces études (34) a rapporté le nombre de cas attendus, soit 1,3 et trois études (24, 29, 33) ont obtenu un risque statistiquement significatif pour les travailleurs 1) exposés uniquement au formaldéhyde (SMR: 270; $p \leq 0,05$) (24), 2) exposés au formaldéhyde et aux particules (SMR: 388; $p \leq 0,05$) (33), dont l'exposition cumulative au formaldéhyde la plus

élevée (SMR: 826; $p \leq 0,05$) et employés à court terme (SMR: 517; $p \leq 0,05$) et un risque particulièrement important chez les individus exposés au formaldéhyde et aux particules dans une des installations (SMR: 1026; $p \leq 0,01$), 3) exposés au formaldéhyde (SMR: 533; $p \leq 0,05$) et particulièrement chez les travailleurs exposés à long terme (pendant plus d'un an) engagés entre 1947 et 1956 (SMR: 1049; $p \leq 0,05$) (29). Trois études (25, 42, 74) ont obtenu quant à elles une mesure de risque statistiquement non significative entre 130 et 746. Le cancer de l'oropharynx a également été évalué séparément dans trois études (24, 29, 74). Une étude (24) a obtenu un risque statistiquement significatif (SMR: 443; $p \leq 0,05$) chez les travailleurs exposés à 0.5 ppm-année ou moins de formaldéhyde alors que les deux autres études ont obtenu des augmentations de risque mais non significatives (SMR de 184 et 457, respectivement) (29, 74). Dans certaines catégories d'exposition, aucun cas n'était observé (moins de 1 cas était attendu). Deux études (24, 29) ont quant à elles évalué le cancer de l'hypopharynx séparément et obtiennent une augmentation mais non significative (SMR de 141 et 594, respectivement). Le cancer du larynx a de plus été évalué dans huit études (24, 25, 29, 34, 42, 71-73) mais aucune d'entre elles n'a observé de risque statistiquement significatif ; la mesure du risque obtenu variait entre 39 et 292.

D'après les résultats obtenus dans les études de type cohorte, il est difficile de conclure avec un bon degré de confiance que le formaldéhyde puisse causer des cancers des sinus et des fosses nasales, de la cavité buccale et du pharynx. Les résultats ne concordent pas toujours entre les différentes études. En effet, on retrouve parfois une certaine relation avec la durée d'exposition tandis que dans d'autres études, on retrouve plutôt une relation avec l'exposition cumulative. Il n'y a définitivement pas de tendance qui ressort de ces études. Il est cependant intéressant de constater que six des 12 études ayant évalué le cancer du nasopharynx obtiennent un risque relié à l'exposition au formaldéhyde, généralement plutôt important (SMR $\approx$ 400) mais pas toujours statistiquement significatif. Les six autres études n'ont pas observé de cas. Puisque peu d'études ont obtenu un risque significatif et étant donné la présence de limites méthodologiques observées dans la plupart de ces études dont la principale est le manque de puissance du fait de la rareté des cancers, il n'est pas possible de conclure de façon claire que le formaldéhyde puisse causer le cancer du nasopharynx. De plus, le risque n'est pas toujours observé dans les catégories d'exposition les plus élevées ; un risque élevé est parfois retrouvé parmi les travailleurs appartenant à la plus faible catégorie d'exposition, ce qui est l'inverse de ce qui est attendu. Une association causale ne peut être totalement exclue, pas plus que l'absence d'association.

5.3.1.3 Analyse des méta analyses

Les trois méta analyses (26, 27, 35) ont évalué le cancer du sinus et des fosses nasales. La première étude (35) n'a observé aucun risque (OR de 0,4 et 1,1, respectivement). La deuxième étude (26) a observé un risque significatif (RR: 1,75; IC95%: 1,21–2,43) chez les travailleurs ayant un niveau ou une durée d'exposition élevé. Dans la dernière étude (27), les auteurs ont stratifié par type d'étude, et un risque significatif a été observé lorsque les études cas-témoins étaient évaluées seulement (mRR: 1,8; IC95%: 1,4–2,3) et lorsque les études européennes étaient évaluées séparément (mRR: 2,9; IC95%: 2,2–4,0) où l'on retrouve généralement des niveaux de sciures fines plus appréciables. Par contre, les auteurs ont observé une diminution statistiquement significative lorsqu'ils ont stratifié pour les études de cohorte (mRR: 0,3; IC95%: 0,1-0,9).

Une étude (35) a par ailleurs évalué le cancer de la cavité buccale et du pharynx globalement et n'a observé aucun risque (OR: 1,0). Les trois études de type méta analyse ont évalué le cancer du nasopharynx séparément. Les deux premières études (26, 35) ont obtenu un risque statistiquement significatif (OR: 2,1; $p \leq 0,05$ et 2,59; IC95%: 1,29–5,36 respectivement) chez les individus ayant un niveau ou une durée d'exposition élevée. La troisième étude (27) a obtenu un risque statistiquement significatif (mRR: 1,3; IC95%: 1,2–1,5) chez les travailleurs exposés au formaldéhyde lorsque toutes les études (cas-témoins et cohorte) étaient incluses dans l'analyse. Une des études de type méta analyse (26) a évalué le cancer des autres sites de la cavité buccale et pharynx (oropharynx, hypopharynx, lèvre, langue, glandes salivaires et bouche) et a observé un risque non significatif (OR: 1,16) chez les travailleurs ayant un niveau ou une durée d'exposition élevée.

D'après les résultats obtenus dans les études de type méta analyse, on ne peut conclure avec un bon degré de confiance que le formaldéhyde puisse causer des cancers des sinus et des fosses nasales, de la cavité buccale et du pharynx, lorsqu'ils sont évalués globalement. Cependant, il semble exister un risque de cancer pour nasopharynx, mis en évidence dans les trois études lorsqu'il est évalué séparément. Dans tous les cas, quel que soit le type de cancer considéré, les résultats reposent sur un faible nombre de méta analyse et celles-ci regroupent en majorité les mêmes études épidémiologiques, ce qui limite la force de l'association et incite à interpréter prudemment la concordance entre ces trois études.

En résumé, les résultats de l'analyse de l'ensemble des études épidémiologiques exposés ci-dessus ne sont pas assez conséquents pour constituer une preuve suffisante d'association causale entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition de cancers. Par contre, il est possible de conclure en une preuve limitée. De plus, dans de nombreuses études, le niveau d'exposition n'est pas établi de façon précise ou encore repose sur des mesures sporadiques. À partir des études épidémiologiques, il n'est donc pas possible d'établir de relation dose-réponse entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition de cancers dans l'intervalle de concentrations de la VEA. En se basant principalement sur les données animales disponibles, deux organismes, le U.S. EPA (51) et le CIIT (75), ont toutefois établi une relation dose réponse dans le but de quantifier le risque de cancer. Les données étaient issues des groupes d'animaux qui montraient des excès de cancers lorsqu'ils étaient exposés à des concentrations très élevées, concentrations pour lesquelles des effets irritants étaient nécessairement présents, pouvant ainsi causer un effet promoteur et accentuer le risque de cancer.

En effet, l'irritation tissulaire peut causer la mort de cellules et induire une réponse inflammatoire et une réparation tissulaire. La multiplication de cellules qui auraient subi une mutation dans ce tissu à un rythme plus rapide que la normale peut augmenter la probabilité d'insuccès de réparation de l'ADN affecté et donc favoriser un accroissement du risque de cancer si la mutation non réparée possède des propriétés cancérogènes. Il faut se rappeler que le mécanisme de réparation d'ADN mutés est un mécanisme enzymatique saturable.

5.3.2 Quantification du risque de cancers associé à des expositions au formaldéhyde

5.3.2.1 Évaluation du U.S. EPA

Sur la base de données animales, le U.S.EPA proposa en 1987 un coefficient d'excès de risque unitaire pour l'inhalation de formaldéhyde (inhalation unit risk) de 1,3 × 10-5 (µg/m3)-1 ou encore de 1,60 × 10-2 ppm-1 (sachant qu'1 mg/m3 équivaut à 0,81 ppm). Ce coefficient avait été obtenu par la procédure de linéarisation du modèle multistage avec un excès de risque exprimé sous la forme additive. Les données à la base de ce coefficient unitaire d'excès de risque par inhalation étaient les données relatives aux rats mâles F-344 de l'étude de Kerns et al. (76) portant sur les carcinomes des cellules squameuses du nez et l'échelle de dose utilisée était alors celle des concentrations environnementales auxquelles étaient exposés les animaux.

Néanmoins, le U.S.EPA a révisé sa position en 1991 (52). Dans cette révision, le U.S. EPA proposait entre autres de ne pas considérer comme échelle de dose les concentrations environnementales, mais de privilégier des données relatives aux liaisons ADN-formaldéhyde/formaldéhyde-protéines comme « substitut des concentrations délivrées aux cellules cibles », et recommandait l'utilisation des données sur les singes Rhésus et sur les rats F-344 de l'étude de Casanova et al. (77) afin de tenir compte de l'impact de la morphologie de l'appareil respiratoire supérieur dans les extrapolations du rat au singe et d'être ainsi plus proche de l'humain (78). Suite à ces travaux, le U.S.EPA proposa en 1991 un coefficient d'excès de risque unitaire pour l'inhalation de formaldéhyde révisé (inhalation unit risk) de 2,7 × 10-7 (µg/m3)-1 ou encore de 3,3 × 10-4 ppm-1 (52, 53).

5.3.2.2 Évaluation du CIIT

D'autre part le CIIT (75) a également tenté de quantifier le risque de cancers associé à l'exposition au formaldéhyde. Cette quantification repose sur des données animales, et sur un modèle de cancérogenèse à deux étapes comprenant l'effet mutagène direct (en se liant à l'ADN) et le potentiel cytotoxique du formaldéhyde impliquant la prolifération des cellules régénératrices à la suite de la mort des cellules. Il est à noter que c'est le seul modèle d'évaluation du risque de cancer qui a été validé avec des données épidémiologiques pour lesquelles une association statistique avait été observée. Les paramètres du modèle ont été déterminés en tenant compte de l'ajustement à ces données épidémiologiques. Ainsi, sur cette base, le CIIT propose plusieurs valeurs d'excès de risque de cancer des voies respiratoires selon que l'exposition est environnementale ou professionnelle, et selon que les sujets sont des fumeurs ou non.

Tableau 7 : Prédiction par le CIIT de l'excès de risque de cancer des voies respiratoires dû à une exposition professionnelle au formaldéhyde.

Concentration en formaldéhyde (ppm)	Prédiction de l'excès de risque de cancer		
	Non fumeur	Mixte (fumeur et non fumeur)	Fumeur
0,1 ppm	$4{,}1\times10^{-9}$	$7{,}6\times10^{-8}$	$1{,}0\times10^{-7}$
0,3 ppm	$1{,}3\times10^{-8}$	$2{,}6\times10^{-7}$	$3{,}8\times10^{-7}$
0,5 ppm	$2{,}5\times10^{-8}$	$5{,}0\times10^{-7}$	$7{,}2\times10^{-7}$
0,7 ppm	$3{,}4\times10^{-7}$	$8{,}0\times10^{-6}$	$6{,}6\times10^{-6}$
1,0 ppm	$8{,}8\times10^{-6}$	$2{,}1\times10^{-4}$	$1{,}5\times10^{-4}$

L'application de ces valeurs au contexte québécois (nombre de travailleurs de l'industrie étant possiblement exposé au formaldéhyde) ainsi que l'interprétation de ces résultats se trouvent dans le rapport principal.

6 DISCUSSION

6.1 Effets dus à une exposition aiguë

6.1.1 Détermination de la relation dose-réponse à partir des données de la littérature

6.1.1.1 Avantages et limites de l'approche utilisée

L'approche adoptée pour l'établissement de la relation dose-réponse comportait les caractéristiques suivantes :

1. La relation entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition des effets les plus sensibles et précoces a été établie, c'est-à-dire les effets irritants des yeux, du nez et de la gorge. L'irritation des yeux paraît être l'effet irritant le plus sensible (60, 79) et constituerait un choix pertinent si, de ces différents effets irritants, il ne fallait en retenir qu'un seul. L'effet irritant des yeux présente toutes les caractéristiques suivantes :
   - effet très précoce, très sensible et qui semble être représentatif de la réalité ;
   - effet pour lequel les coefficients de corrélation sont les meilleurs ;
   - effet très fréquemment documenté dans la littérature ;
   - effet pour lequel l'évaluation peut être objective.

2. Dans l'établissement de la relation dose-réponse, seules les études contrôlées ont été utilisées. Les études réalisées en milieu de travail n'ont été utilisées qu'à l'appui puisque dans ces conditions, la dose d'exposition ne peut être estimée précisément et que les effets peuvent souvent être attribuables à d'autres produits que le formaldéhyde.

3. Les études choisies recouvrent une grande partie de la gamme de concentrations susceptibles d'être présentes en milieu de travail (entre 0 et 4 ppm) (14). Les études disponibles présentent également des durées d'exposition différentes. Les durées sont comprises entre 90 secondes et trois heures (13, 14, 58), ce qui représente tous les cas de figure que l'on peut rencontrer en milieu de travail (exposition en continu, pic de concentration de durée relativement faible, etc). Ces études ont permis de constater qu'il n'y avait pas de différence significative dans le pourcentage d'individus présentant des irritations selon la durée d'exposition. La relation dose-réponse a donc été établie en fonction de la concentration d'exposition seulement. Le fait que la réponse ne diffère pas selon la durée d'exposition s'explique par la vitesse de métabolisme très rapide du formaldéhyde (environ cinq minutes) (11). De ce fait, les effets sont réversibles, s'arrêtant dès l'arrêt de l'exposition (13, 15, 19).

4. L'établissement de la relation dose-réponse a également été effectué à partir du regroupement de toutes les données brutes des différentes études contrôlées considérées afin de donner un poids égal à chaque individu et non à chaque étude dont le nombre de sujets variait. Par ailleurs, en partant des données brutes il a été possible de tenir compte du degré de sévérité des effets dans l'établissement de la relation.

5. Dans l'établissement de la relation dose-réponse, les études contrôlées menées sur des sujets asthmatiques ont été considérées au même titre que celles effectuées sur des sujets sains (voir Tableaux 2 et 4). En effet, il a été observé par différents auteurs d'études contrôlées (voir Tableau 1) que les sujets asthmatiques ne semblent pas être plus sensibles aux irritations que les sujets non asthmatiques pour des concentrations s'élevant jusqu'à 3 ppm (8, 13, 58).

L'approche utilisée pour établir la relation dose-réponse comporte toutefois certaines limites :

1. Les études contrôlées présentaient des degrés de confiance différents. Les études au degré de confiance faible n'ont pas été retenues, mais les études aux degrés de confiance modérément élevé à élevé ont été considérées de la même façon.

2. Les études retenues ont été analysées afin de discerner les effets irritants par degré de sévérité. Les effets "modérés" ou "sévères" ont été considérés comme étant les mêmes d'une étude à l'autre, or pour une même dénomination, on ne peut être sûr que les auteurs ont considéré la même sévérité d'effets. Toutefois, dans plusieurs études les qualificatifs léger, modéré ou sévère étaient définis en fonction du degré de tolérance des effets ressentis par les sujets à l'étude. Les sujets indiquaient eux-mêmes subjectivement si l'effet ressenti était tolérable ou non (12, 14, 57). Il est difficile d'imaginer que l'expérimentateur classerait un effet sérieux et intolérable, comme effet léger ou modéré.

3. Les auteurs ne considèrent pas toujours le degré de réponse de l'effet mesuré. Dans certaines études, le pourcentage de réponse regroupe tous les individus présentant un effet (irritation des yeux par exemple), quelle que soit sa sévérité. Dans d'autres études, les auteurs ne considèrent comme réponse que celles dont le degré est supérieur à léger ou modéré (8). Lorsque l'information contenue dans ces études ne permettait pas un classement par degré de sévérité, le classement a été effectué après une distribution similaire à celle observée dans les autres études pour lesquelles la classification était plus précise. Cette distribution peut possiblement comporter un biais, mais on ne peut dire dans quel sens. Il était difficile de mieux faire avec les données disponibles.

4. Dans les études contrôlées retenues pour la détermination de la relation dose-réponse, les sujets ont été exposés pendant une durée maximale de trois heures. Même si les effets de l'exposition au formaldéhyde ne semblent pas être cumulatifs avec la durée de l'exposition du fait du métabolisme rapide, on ne peut affirmer avec certitude que les

conditions d'exposition en milieu de travail, huit heures par jour, cinq jours par semaines, durant de nombreuses années n'entraîneraient pas d'autres effets, ou des effets plus marqués (plus sévères, plus précoces, plus de sensibilité...).

6.1.1.2 Caractéristiques des études utilisées

Il semble également important de mentionner certains aspects des études utilisées pour l'établissement de la relation dose-réponse :

1. Les études contrôlées sont souvent réalisées sur un faible nombre de sujets (entre 10 et 30 en général) (10, 13, 60). Ceci leur confère une puissance limitée et ne permet pas d'affirmer que si le nombre de sujets était beaucoup plus élevé, les pourcentages de réponse resteraient les mêmes.

2. Dans un grand nombre d'études, les populations étudiées étaient très souvent constituées d'individus plus sensibles que la moyenne. Les sujets considérés peuvent être asthmatiques, hypersensibles ou avoir déjà présenté des problèmes respiratoires, allergiques ou irritants ou s'être plaints des effets du formaldéhyde (8, 57-59, 80). Ceci implique que les pourcentages de réponse obtenus pour différentes concentrations pourraient être surestimés par rapport aux mêmes pourcentages de réponse dans la population générale.

3. Il existe un problème de terminologie quant à la classification des effets irritatifs. Selon les auteurs des études, les symptômes pris en compte pour l'attribution d'effets irritants ne sont pas toujours les mêmes : pour l'irritation du nez, certains considèrent un écoulement, d'autre un picotement, une démangeaison ou encore le fait d'éternuer (14, 19).

4. Même lorsque les études sont bien menées, il existe toujours une grande variabilité intra- et inter-individuelle qui fera qu'il existera toujours une variation et une certaine distribution des résultats. Il ne semble toutefois pas y avoir de différence dans le pourcentage de réponse selon le sexe des individus : les hommes et les femmes ont tendance à répondre de la même façon à l'exposition au formaldéhyde ; de la même façon, l'âge ne semble pas faire varier les réponses (3, 56).

5. Par contre, il existe de nombreux autres facteurs qui peuvent produire le même effet que le formaldéhyde (provoquer des irritations des yeux, du nez ou de la gorge), ou influencer son effet (en augmentant ou en diminuant) et ainsi expliquer, en partie, la variation observée dans les études. Ces facteurs sont (3, 81) :
   - les conditions d'exposition (température, taux d'humidité) ;

- l'état de santé des sujets ;
- le nombre d'heure de sommeil dormi la veille ;
- les habitudes tabagiques des sujets ;
- la présence d'autres substances chimiques et de poussières ;
- le facteur psychologique de la perception de l'odeur.

Concernant les irritations du nez et de la gorge, l'association la plus élevée avec le symptôme d'irritation est sans aucun doute le faible taux d'humidité de l'air.

1. De tous ces facteurs, le tabac est sûrement celui qui mérite le plus d'attention. En effet, une étude a fait la comparaison entre une exposition à la fumée de cigarette et au formaldéhyde (14). La fumée de cigarette contient, en plus de grandes quantités de formaldéhyde, de nombreuses autres substances irritantes. Les sujets exposés aux mêmes quantités de formaldéhyde mais sous deux formes différentes (formaldéhyde seul ou présent dans la fumée de cigarette) ressentaient beaucoup plus d'irritations aux yeux et d'intensité plus forte dans le deuxième cas. À concentrations de formaldéhyde égales, la fumée de cigarette semble être beaucoup plus irritante que le formaldéhyde seul.

2. Il est également important de mentionner qu'à cause de la variation interindividuelle et de la présence de nombreux autres facteurs, il existe toujours des sujets plus sensibles qui vont présenter les symptômes d'irritation même si les concentrations sont très faibles, voire quasiment nulles. Ces effets constituent la valeur du bruit de fond et ne sont pas attribuables à l'exposition au formaldéhyde. Dans plusieurs études, la valeur du bruit de fond ou les fréquences d'irritation chez les groupes témoins peuvent être parfois élevées, allant de 5 à 15% dans certaines études (10, 57).

6.1.1.3 Généralisation des résultats de la présente analyse aux travailleurs du Québec

Le risque pour la santé des travailleurs attribuable à une exposition au formaldéhyde, tel que déterminé à partir de données de relation dose-réponse dans des conditions contrôlées, pourrait être différent du risque réel, et ce, pour les raisons suivantes :

1. Les travailleurs exposés au formaldéhyde auront tendance soit à se protéger soit à éviter l'exposition dès qu'ils auront perçu l'odeur. Or, le seuil de perception de l'odeur est très faible, se situant entre 0,04 ppm et 1 ppm selon les différents auteurs (3, 7, 10, 13) et généralement inférieur aux concentrations produisant des effets, ce qui implique que les travailleurs puissent être moins exposés que ce que reflètent les données des matrices d'exposition, particulièrement pour les valeurs plafonds. En outre, on peut penser qu'un individu qui ressent un effet désagréable qu'il pense être attribuable au formaldéhyde

aura tendance à se protéger ou à demeurer moins longtemps dans le milieu où il ressent cet effet.

2. Dans les études utilisées pour l'établissement de la relation dose-réponse, les concentrations sont stables alors qu'en milieu de travail, les concentrations de formaldéhyde fluctuent dans le temps.

3. Dans les études contrôlées, les sujets étaient exposés au formaldéhyde sous forme vapeur alors que dans l'industrie le formaldéhyde peut s'adsorber à la surface de particules (poussières de bois). Il a été montré que le formaldéhyde adsorbé à la surface de poussières de bois n'est presque pas biodisponible (environ 3%) (82). Des effets pulmonaires ne sont pas exclus, mais ceux-ci risques d'être davantage dus à la poussière de bois qu'au formaldéhyde.

4. Comme mentionné précédemment, plusieurs des études qui ont servi à déterminer la relation dose-réponse sont en grande majorité réalisées chez des sujets plus sensibles que la moyenne (8, 57, 58).

5. La population québécoise de travailleurs comporte une certaine proportion de fumeurs. Plusieurs études montrent que ces derniers sont moins sensibles au formaldéhyde puisqu'il sont déjà exposés à des substances irritantes dont le formaldéhyde et semblent montrer une tolérance plus grande aux irritants (14).

Toutefois, l'étude menée ne concerne que l'exposition et l'impact sur la santé du formaldéhyde alors qu'en milieu de travail, il est rare que les travailleurs ne soient exposés qu'à une seule substance. Il se peut que la présence d'autres substances irritantes ou de poussières de bois exacerbent l'effet irritant du formaldéhyde et augmente le risque pour la santé des travailleurs.

Néanmoins, il faut noter que les plaintes dues à l'exposition au formaldéhyde signalées à la CSST sont plutôt rares. Concernant les cas de retrait préventif, 11 cas furent déclarés en 4 ans parmi 6 codes CAEQ concernés, 4 secteurs d'activité et 9 professions différentes (83). Il n'y a eu aucun cas de maladie professionnelle déclarée attribuable au formaldéhyde pour la même période.

6.1.2 Application de la relation dose-réponse aux travailleurs du Québec : valeurs moyennes ou valeurs plafonds ?

Pour l'étude de l'établissement de l'impact de l'abaissement de la VEA, la relation dose-réponse établie à partir de la littérature a été appliquée aux matrices d'exposition des différents secteurs industriels au Québec (se référer au rapport global et aux annexes sectorielles du rapport final pour plus de détails). En réalité, le risque pour ces travailleurs se situe plus près de celui calculé à

partir des valeurs plafonds. Celui calculé à partir des valeurs moyennes est sûrement moins représentatif de la réalité puisque ces valeurs englobent déjà les valeurs plafonds.

Cependant, si on se rapporte aux données d'exposition de l'IRSST, la probabilité d'être exposé fréquemment aux valeurs plafonds indiquées dans les matrices est faible, la durée des valeurs plafonds contenue dans ces matrices étant de l'ordre d'une minute chacune. En d'autres termes, un travailleur exposé à une valeur moyenne sur 8 heures qui serait faible ne peut avoir été exposé à des valeurs plafonds d'une intensité et fréquence relativement élevée, sinon la moyenne serait plus élevée. En milieu de travail, les travailleurs sont exposés à des concentrations de formaldéhyde qui varient dans le temps et dans l'espace. Leur exposition peut donc être représentée théoriquement par une distribution de valeurs de concentrations plafonds autour d'une valeur moyenne (probablement géométrique pour ce type d'exposition). Il résulte de cette distribution que la fréquence d'exposition aux valeurs extrêmes sera beaucoup plus faible que celle aux concentrations proches de la moyenne. Ces valeurs extrêmes représentent les valeurs plafonds qui constituent les matrices d'exposition plafonds mesurées dans cette étude, alors que les matrices d'exposition moyennes pondérées sur 8 heures représentent les moyennes de ces distributions.

Néanmoins, si les concentrations de 0,75 ou 1,0 ppm de formaldéhyde dans l'air ne semblent pas présenter de danger immédiat pour la santé humaine, il est évident qu'un dépassement de plusieurs fois cette valeur pourrait entraîner des effets néfastes sur la santé. En réalité, même si, sur la base des valeurs moyennes pondérées 8 heures de 0,75 ou 1,0 ppm la proportion estimée de travailleurs susceptibles de présenter des irritations est faible, cela ne signifie pas que ces travailleurs ne soient pas exposés occasionnellement au cours d'une journée à des dépassements de cette valeur de trois ou cinq fois lors de pics de concentrations représentant des valeurs plafonds. Dans ces circonstances la proportion de travailleurs affectés sera plus élevée que celle estimée à partir de la matrice des valeurs moyennes.

6.1.3 Comparaison avec l'évaluation effectuée par l'ACGIH

L'ACGIH a également effectué une évaluation de l'impact sanitaire de l'exposition au formaldéhyde (49). En majorité, les études sélectionnées et analysées pour cette évaluation sont les mêmes que celles que nous avons retenues. Les conclusions de ces études ne diffèrent donc pas entre l'analyse de l'ACGIH et l'analyse ici présente. Toutefois, l'ACGIH est allée une étape plus loin que celle de l'évaluation scientifique en proposant une recommandation d'une limite acceptable, sur la base de leur propre interprétation des données, de type plafond de 0,3 ppm. Cette recommandation repose sur la volonté d'éviter un maximum d'irritations chez les travailleurs, même les plus légères, étant donné que certaines études ont montré que les personnes les plus sensibles se plaignaient d'irritations pour des concentrations aussi faibles que 0,3 ppm, sans prendre en compte le degré de sévérité des effets (uniquement présence ou absence d'effet, sans donner plus d'important aux effets plus sévères) ni le bruit de fond de la population (autant ou plus d'effet à 0 ppm qu'à la concentration de 0,3 ppm). De plus, la différence de qualité entre les études contrôlées et les études réalisées sur les travailleurs n'a pas été prise en compte dans le processus d'évaluation du risque. L'ACGIH recommande donc une valeur plafond de 0,3 ppm, en précisant que "les concentrations doivent être réduites aux plus faibles niveaux détectables par les

appareils de mesure". Il faut également mentionner que l'ACGIH n'est pas un organisme réglementaire.

6.1.4 Comparaison avec l'évaluation effectuée par Paustenbach *et al.*

Une étude réalisée par Paustenbach *et al.* (79) a tenté d'établir également la relation dose-réponse entre l'exposition au formaldéhyde et le pourcentage de sujets présentant des irritations aux yeux. Cette relation a été déterminée par l'équation suivante :

$$\% \text{ réponse} = 19{,}6 + (17{,}4 \times \text{concentration de formaldéhyde en ppm})$$

Cependant, dans cette étude, la relation dose-réponse a été déterminée à partir du pourcentage moyen d'effet irritant rapporté dans les différentes études, indépendamment du nombre de sujets (au lieu de donner un poids égal à chaque sujet tel que procédé dans le présent travail). De plus, non seulement les études contrôlées ont été considérées dans la détermination de la relation dose-réponse mais aussi les études montrant un degré de confiance moins élevé, c'est-à-dire les études réalisées en milieu de travail. Le bruit de fond dans la population générale n'a par ailleurs pas été retranché et la classification de l'irritation n'a pas été effectuée en fonction du degré de sévérité de l'effet (irritation légère, modérée, sévère). Malgré une méthodologie différente de celle adoptée dans notre étude, il en est conclu qu'une valeur plafond de 1 ppm sur 15 minutes était appropriée pour prévenir des effets irritants modérés, bien que transitoires, des yeux. Les auteurs mentionnent également qu'à de telles concentrations, le formaldéhyde ne devrait pas causer d'irritations des yeux chez au moins 75% des travailleurs et possiblement chez jusqu'à 95%.

6.2 Effets dus à une exposition subaiguë à subchronique

Quelques études chez des individus exposés professionnellement au formaldéhyde, effectuées en milieu contrôlé ou non, ont rapporté des effets sur la fonction pulmonaire alors que d'autres ne montrent pas d'association, pour des concentrations de formaldéhyde allant jusqu'à 2 ou 3 ppm. Dans ce type d'études, la présence de facteurs confondants non contrôlés (autres substances pouvant provoquer les mêmes symptômes) ne permet pas d'incriminer avec certitude le formaldéhyde comme étant l'agent causal de cet effet (9, 17, 80). Par ailleurs, en milieu de travail, l'exposition est très difficilement quantifiable puisque les concentrations n'ont pas été mesurées au niveau des postes de travail (6, 9, 18, 19, 84). Les effets, lorsqu'ils sont présents, disparaissent après l'arrêt de l'exposition (17, 19). De plus, la sensibilité et la spécificité de ce type de tests sont trop faibles pour éviter un nombre important de faux positif lorsque la prévalence est faible (85).

Les études contrôlées effectuées sur des sujets sains ou asthmatiques, sans exposition professionnelle documentée ne montrent toutefois pas de changement significatif dans la fonction pulmonaire, la réactivité bronchique ou la bronchoconstriction suite à une ou plusieurs

expositions à des concentrations de formaldéhyde ≤ 2 ppm (12, 57-60). La réponse des asthmatiques était similaire à celle des individus sains. Sur la base de ces dernières études contrôlées, l'impact pour la santé des travailleurs d'un abaissement de la norme de 2 ppm valeurs plafonds vers 1, 0,75 ou 0,3 ppm apparaît donc limité, en ce qui concerne les effets sur la fonction respiratoire et le déclenchement de crises d'asthme. L'exposition dans les études expérimentales était cependant de courte durée contrairement aux cas des travailleurs.

6.3 Effets dus à une exposition chronique

6.3.1 Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques sont un des seuls outils disponibles pour évaluer les effets reliés à une exposition chronique chez l'humain. Elles sont donc utiles et nécessaires pour essayer de mettre en évidence une relation causale existant entre l'exposition au formaldéhyde à long terme et un excès de risque de cancer au sein de la population exposée. Par contre, toutes ces études, qu'elles soient de type cohorte, cas-témoins ou méta-analyse, comportent des limites et des biais dont il faut être conscient.

6.3.1.1 Limites des études épidémiologiques

La première limite réside en la difficulté de la classification de l'exposition, surtout pour les études menées *a posteriori* (études cas-témoin). C'est également le cas pour une personne malade qui a tendance à se souvenir plus des expositions passées que les personnes non malades. De plus, les entrevues ont été effectuées en connaissance du statut (cas ou témoin) ce qui signifie qu'un biais est donc possible dans la classification. Notons également qu'aucune mesure directe de formaldéhyde n'a été effectuée pour les études cas-témoins (21, 31, 64). Pour les études de cohorte des mesures ont été faites de façon sporadique et parfois plusieurs années après l'exposition des travailleurs, ce qui limite la confiance dans les données de l'exposition (24, 25, 33, 38, 74).

Le contrôle des facteurs confondants et modifiants joue également un rôle important dans la qualité des études épidémiologiques. Dans de nombreuses études (cohorte, cas-témoins ou méta-analyse), plusieurs facteurs de confusion potentiels ont été évalués et inclus dans le modèle statistique si nécessaire (26, 29, 72). Cependant, aucune étude n'a contrôlé tous les facteurs de confusion possibles, et donc, pour toutes les études, on ne peut exclure qu'un facteur autre que le formaldéhyde puisse contribuer à l'augmentation de l'incidence de ces cancers lorsqu'elle est observée. La sciure fine, l'alcool, la nourriture, la classe sociale et le tabac font partis des facteurs de risque potentiels des cancers à l'étude et ne sont pas toujours contrôlés (30, 33, 38, 62, 65, 71). D'autres substances chimiques et le virus EBV peuvent également présenter un risque potentiel.

Dans de nombreuses études, l'incidence des cancers des voies respiratoires supérieures est évaluée de façon globale sans discerner les différents types de cancers d'une même région et cette évaluation n'a pas permis d'observer de risque significatif. Une évaluation des différents types de cancers (le carcinome spinocellulaire et l'adénocarcinome pour les sinus et les fosses nasales, le nasopharynx et l'oropharynx pour le pharynx....) effectuée séparément de façon plus systématique aurait peut-être pu confirmer les tendances observées dans certaines études (21-23).

Plusieurs études ont évalué l'exposition cumulative, ce qui ne semble pas très utile (21, 28, 32, 67, 68). La sévérité des dommages semble être liée davantage à la concentration de formaldéhyde présente dans l'air plutôt qu'à l'exposition cumulative (86). En effet, il n'est pas évident que le risque d'être exposé à 2 ppm pendant 2 ans est le même que celui d'être exposé à 0,2 ppm pendant 20 ans.

La plupart des études retenues incluent un nombre très faible de cas, ce qui entraîne un manque de puissance. On retrouve des résultats parfois statistiquement significatifs, parfois non, avec des intervalles de confiance plutôt larges (25, 29, 34, 65, 73), limitant la précision et les conclusions que l'on peut en tirer. Cependant, en théorie, les méta analyses présentent un avantage majeur par rapport aux études de cohorte et aux études cas-témoins, elles présentent généralement une puissance intéressante (26, 27, 35). Toutefois, puisque les méta analyses sont constituées d'études de cohorte et d'études cas-témoins, leurs limites sont les mêmes que celles des études qui les constituent. Ainsi, la mauvaise classification de l'exposition est possible, l'évaluation de l'exposition est différente parmi les études et si la classification est biaisée dans la plupart des études, ce sera également le cas pour la méta analyse. Les cancers observés ne sont pas nécessairement les mêmes dans les différentes études. Les résultats d'une grande étude peuvent influencer grandement les résultats de la méta analyse par le poids relatif qu'elle lui confère. Il est important de garder en tête que les trois méta analyses incluent essentiellement les mêmes études avec seulement quelques études qui diffèrent. En fait, elles ont souvent comme limite de contenir des études dont les comparaisons ne sont pas toujours évidentes.

Les cancers qui ont été évalués dans ces études épidémiologiques sont des cancers plutôt rares dans la population générale. Il est donc compréhensible que peu de cas aient été observés (38, 42, 71-73). Ceci n'exclut pas qu'il aurait pu y avoir plus de cas si les groupes avaient été plus importants. Même pour les études de type cas-témoins, la rareté de ces cancers dans la population générale limitait le nombre de cas accessibles pour la constitution de ces études.

Dans plusieurs études, le PMR, le PCMR ou le SPIR a été utilisé pour l'analyse du risque (25, 42, 71, 72). Avec ces méthodes d'analyse, la fréquence relative des autres causes de décès peut modifier la mortalité proportionnelle du cancer auquel on s'intéresse. Effectivement, si le nombre de décès dans le groupe à l'étude est bas du fait d'autres causes de décès, le PMR pour la cause d'intérêt pourra être artificiellement augmenté.

Un effet du travail sain ("healthy worker effect") est possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale dans la plupart des études. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. L'effet du travail sain a été évité dans deux études (25, 73) : une étude a pris le groupe de comparaison dans le fond supplémentaire de pension danois constitué seulement de travailleurs, et une autre étude a utilisé des travailleurs non exposés comme groupe de comparaison en plus de la population générale.

En somme, l'analyse des études épidémiologiques retenues a permis de mettre en évidence que certaines études montraient une association entre l'exposition au formaldéhyde et le cancer alors que d'autres études n'ont pas montré de telles relations. Cependant, toutes ces études épidémiologiques comportent des limites méthodologiques qui diminuent le niveau de confiance des résultats. Ces limites sont essentiellement : le manque de puissance, la présence de facteurs confondants, le fait que l'on observe un effet dans les groupes les moins exposés et pas d'effet dans les groupes les plus exposés, l'absence de mesure du niveau d'exposition dans de nombreux cas ou encore des mesures sporadiques. Il existe donc une preuve limitée du potentiel cancérogène du formaldéhyde au regard des études épidémiologiques mais il n'est pas possible, à partir des études épidémiologiques, d'établir une relation dose-réponse entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition de cancers dans l'intervalle de concentrations de la VEA.

De même, la plupart des organismes de réglementation ou de recommandation arrivent à des conclusions similaires en ce qui concerne l'analyse des études épidémiologiques. Cependant, nombre de ces organismes classent le formaldéhyde comme substance possiblement cancérogène (voir section introduction) en s'appuyant sur les résultats des données animales. En effet, plusieurs études animales ont montré que le formaldéhyde induit des cancers du nez chez le rat à partir de 5,6 ppm (76). Sur la base de ces données animales, appuyé par les mécanismes d'action cancérogène, seulement deux organismes, le U.S. EPA et le CIIT, ont toutefois proposé une relation dose-réponse permettant de quantifier le risque cancérogène.

6.3.2 L'approche US.EPA et ses limites

Initialement, L'EPA a proposé une première valeur d'ERC basée uniquement sur des données animales et calculée après avoir appliqué la procédure de linéarisation du modèle multistage (51). Or, l'incohérence des résultats fournis par ce modèle lorsqu'il a été confronté à différents jeux de données, l'analyse de l'incidence des cancers du nez dans la population générale et la forte non-linéarité des données animales relatives aux tumeurs indiquent que cette procédure n'était pas adaptée pour cette situation (87) ce qui a rendu nécessaire une réévaluation. De plus, les échelles de dose de la première évaluation étaient représentées par des doses externes d'exposition alors que les estimés de risque basé sur des mesures d'effets tels que le nombre de liaisons ADN-formaldéhyde/formaldéhyde-protéine sont beaucoup plus faibles. Ces différents aspects ont été pris en considération par le U.S. EPA et l'ont amené à revoir sa position quant à l'évaluation du risque en 1991 (52) et proposer une valeur ajustée du coefficient de risque unitaire qui reste toutefois très conservateur.

6.3.3 L'étude du CIIT (1999) : avantages et limites

Afin de prédire le risque de cancer à la suite d'une exposition au formaldéhyde, le CIIT a proposé un modèle de cancérogenèse à deux étapes reposant principalement sur des données animales (75). La force de ce modèle réside dans le fait qu'il prend en compte les différents mécanismes d'action cancérogène (l'effet mutagène direct (en se liant à l'ADN) et le potentiel cytotoxique) et qu'il a été validé par des données épidémiologiques qui observaient un excès de cancer. Le CIIT propose également plusieurs valeurs de prédiction de risque de cancer selon le scénario choisi : exposition professionnelle ou non professionnelle, sujet fumeur ou non. La prise en compte de ces divers scénarios permet de se rapprocher le plus proche possible de la réalité.

6.3.4 Comparaison des estimations de l'U.S. EPA et du CIIT

Si l'on compare les excès de risques déterminés par le U.S.EPA dans l'évaluation de 1991 à ceux déterminés par le CIIT, pour une exposition environnementale à 0,1 ppm (exposition en continue pendant 80 ans, 24 heures par jour), le modèle de l'EPA donne un excès de risque compris entre $3,3\times10^{-5}$ et $2,8\times10^{-4}$, alors que, d'après le CIIT, l'excès de risque se situe entre $2,7\times10^{-8}$ et $6,7\times10^{-7}$. Le rapport entre les deux estimés d'excès de risque est compris entre 500 et 1 000, selon les scénarios, l'U.S. EPA étant beaucoup plus protecteur que le CIIT. Il est évident que le modèle de l'U.S.EPA ne représente pas la réalité puisque le nombre de cancers, estimé avec le modèle aux concentrations documentées dans les études épidémiologiques, serait 500 à 1 000 fois supérieur à la réalité.

7 CONCLUSION

7.1 Effets dus à une exposition aiguë

La relation dose-réponse entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition d'effets irritants aux yeux, au nez et à la gorge a été établie sur la base des données d'études contrôlées. Notre analyse indique que, pour des concentrations inférieures à 0,75 ppm, la fréquence d'irritations chez des travailleurs exposés au formaldéhyde est du même ordre que celle observée chez des individus non exposés professionnellement. Cela signifie que l'apparition des irritations à de telles concentrations peut difficilement être associée à l'exposition professionnelle au formaldéhyde. Pour des concentrations comprises entre 0,75 et 3 ppm, la proportion estimée de travailleurs qui pourraient manifester des effets irritants modérés aux yeux, au nez et à la gorge attribuables au formaldéhyde se situe entre 1,6 et 14,9%. Il a été estimé qu'au plus 2% des travailleurs pourraient présenter des irritations sévères aux yeux. Dans le cas d'expositions professionnelles, on ne peut exclure que des facteurs autres que le formaldéhyde telles que les poussières de bois, puissent être la cause d'effets irritants ou augmenter la probabilité d'apparition de ces effets par synergie avec le formaldéhyde.

7.2 Effets dus à une exposition subaiguë à subchronique

La relation entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition d'effets subaigus et subchroniques a été établie sur la base *i*) d'études réalisées en milieu contrôlé (en chambre d'inhalation), chez des individus avec ou sans exposition professionnelle connue, de même que *ii*) des études réalisées sur le terrain.

La majorité des études réalisées en milieu contrôlé sur des sujets sains ou asthmatiques, sans exposition professionnelle documentée, n'ont pas observé de changement significatif dans la fonction pulmonaire, la réactivité bronchique ou la bronchoconstriction pour des concentrations d'exposition allant jusqu'à 2 ou 3 ppm inclus. Par ailleurs, parmi les études où des travailleurs ont été exposés entre 1 et 2 ppm de formaldéhyde en chambre d'inhalation, quelques rares cas de réactions de types asthmatiques ont été rapportés mais seulement chez des individus ayant déjà des problèmes respiratoires connus. Dans tous les cas, l'arrêt de l'exposition a permis de retrouver un état asymptomatique.

En milieu de travail, certaines études ont rapporté une diminution de certains paramètres de la fonction respiratoire chez quelques travailleurs exposés à des concentrations de formaldéhyde allant jusqu'à 2,0 ppm. Dans ce type d'étude, il n'est cependant pas possible de dissocier la contribution du formaldéhyde de celle d'autres substances. De plus, la sensibilité et la spécificité de ce type de tests sont trop faibles pour éviter un nombre important de faux positif lorsque la prévalence est faible.

7.3 Effets dus à une exposition chronique

Notre analyse visant à vérifier si l'ensemble des études épidémiologiques permet d'établir un lien de causalité entre le formaldéhyde et les cancers observés dans certaines études nous amène à la conclusion suivante : à cause des incohérences entre les résultats des études sur l'association et la force d'association, de limites méthodologiques fréquentes telles que le manque de puissance et une détermination limitée de l'exposition réelle, l'incapacité des études de cohortes à observer une augmentation du risque parce que les cancers étudiés sont rares, l'absence d'une relation dose réponse croissante avec l'augmentation de la dose, l'évidence d'une association causale est très limitée, quoique qu'elle ne puisse être totalement exclue. Chez l'animal, la preuve d'une relation causale nous paraît suffisante mais l'accroissement de cancers n'a pu être observé qu'à des concentrations élevées. Des altérations cellulaires des tissus des voies respiratoires rendent plausible cette relation. Il faut toutefois rappeler que les concentrations pour lesquelles un excès de cancers a été observé chez l'animal induisent également des irritations sévères, facteurs pouvant contribuer à accroître significativement le risque de cancer par un mécanisme épigénétique ou promoteur. Ces observations suggèrent qu'à des concentrations pour lesquelles l'irritation est faible ou inexistante, le risque de cancer, s'il existe, accroîtra plus lentement avec l'augmentation de la dose que lorsque l'irritation est sévère et présente chroniquement. Aux concentrations pour lesquelles des cancers ont été observés chez l'animal (5,6 ppm et plus) aucun travailleur ne pourrait rester dans son milieu de travail, les irritations des voies respiratoires et des yeux seraient totalement intolérables.

Pour ces raisons, concernant les estimations d'excès de risque à partir de modèles mathématiques d'extrapolation des observations à hautes doses vers de faibles doses, le modèle du CIIT paraît plus adéquat que celui de l'U.S. EPA pour estimer le risque des travailleurs, d'autant plus que les estimés de ce modèle pour des doses faibles s'approchent des niveaux d'excès de risque observés dans les études épidémiologiques où une association statistique positive fut observée.

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Bracamonte, G.G., Ortiz de Frutos, F.J. and Diez, L.I.: "Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins." Contact Dermatitis 33: 139-140. (1995).
2. Scheman, A.J., Carroll, P.A., Brown, K.H. and Osburn, A.H.: "Formaldehyde-related textile allergy: an update." Contact Dermatitis 38: 332-336. (1998).
3. Andersen, I. and Mølhave, L., Controlled human studies with formaldehyde, in Formaldehyde toxicity, J.E. Gibson, Editor. 1983, Hemisphere: Washington, DC. p. 154-165.
4. Bouchard, M., Brunet, R.C., Droz, P.-O. and Carrier, G.: "A biologically-Based Dynamic Model for Predicting the Disposition of Formaldehyde and its Metabolites in Animals." Soumis pour publication. (2004).
5. Bouchard, M., Brunet, R.C., Droz, P.-O. and Carrier, G.: "A biologically based dynamic model for predicting the diposition of methanol and its metabolites in animals and humans." Toxicological Sciences 64: 169-184. (2001).
6. Edling, C., Hellquist, H. and Dkvist, L.: "Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa." British Journal of Industrial Medicine 45: 761-765. (1988).
7. Garry, V.F., Oatman, L., Pleus, R. and Gray, D.: "Formaldehyde in the home: Some environmental disease perspectives." Minnesota Medicine 63: 107-111. (1980).
8. Green, D.J., Sauder, L.R., Kulle, T.J. and Bascom, R.: "Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics." American Review of Respiratoy Disease 135(6): 1261-1266. (1987).
9. Holness, D.L. and Nethercott, J.R.: "Health status of funeral service workers exposed to formaldehyde." Archives of Environmental Health 44(4): 222-228. (1989).
10. Kulle, T.J., Sauder, L.R., Hebel, J.R. and Green, D.J.: "Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers." JAPCA 37: 919-924. (1987).
11. Reed, C.R. and Frigas, E. Does formaldehyde cause allergic respiratory disease? in Indoor Air and Human Health. 1985: Lewis Publishers Inc.
12. Schachter, E.N., Witek, T.J., Tosun, T. and Beck, G.J.: "A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects." Archives of Environmental Health 41(4): 229-239. (1986).
13. Sauder, L.R., Chatham, M.D., Green, D.J. and Kulle, T.J.: "Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers." Journal of Occupational Medicine 28(6): 420-424. (1986).
14. Weber-Tschopp, A., Fischer, T. and Grandjean, E.: "Irritating effects of formaldehyde on men." International Archives of Occupational and Environmental Health 39: 207-218. (1977).

15. Day, J.H., Lees, R.E.M., Clark, R.H. and Pattee, P.L.: "Respiratory response to formaldehyde and off-gas of urea formaldehyde foam insulation." Canadian Medical Association Journal 131: 1061-1065. (1984).

16. Nordman, H., Keskinen, H. and Tuppurainen, M.: "Formaldehyde asthma - Rare or overlooked?" Journal of Allergy and Clinical Immunology 75(1): 91-99. (1985).

17. Lemiere, C., Desjardins, A., Cloutier, Y., Drolet, D., Perrault, G., Cartier, A. and Malo, J.L.: "Occupational asthma due to formaldehyde resin dust with and without reaction to formaldehyde gas." Eur Respir J 8(5): 861-5. (1995).

18. Alexandersson, R. and Hedenstierna, G.: "Respiratory hazards associated with exposure to formaldehyde and solvents in acid-curing paints." Archives of Environmental Health 43(3): 222-227. (1988).

19. Alexandersson, R. and Hedenstierna, G.: "Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study." Archives of Environmental Health 44(1): 5-11. (1989).

20. Olsen, J.H., Jensen, S.P., Hink, M., Faurbo, K., Breum, N.O. and Jensen, O.M.: "Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man." International Journal of Cancer 34: 639-644. (1984).

21. Luce, D., Gérin, M. and Leclerc, A.: "Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances." International Journal of Cancer 53: 224-231. (1993).

22. 't Mannetje, A., Kogevinas, M., Luce, D., Demers, P.A., Bégin, D., Bolm-Audorff, U., Comba, P., Gérin, M., Hardell, L., Hayes, R.B., Leclerc, A., Magnani, C., Merler, E., Tobias, A. and Boffetta, P.: "Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men." American Journal of Industrial Medicine 36: 101-107. (1999).

23. Luce, D., Leclerc, A., Bégin, D., Demers, P.A., Gérin, M., Orlowski, E., Kogevinas, M., Belli, S., Bugel, I., Bolm-Audorff, U., Brinton, L.A., Comba, P., Hardell, L., Hayes, R.B., Magnani, C., Merler, E., Preston-Martin, S., Vaughan, T.L., Zheng, W. and Boffetta, P.: "Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies." Cancer Causes and Control 13(1): 147-157. (2002).

24. Blair, A.E., Stewart, P.A., O'Berg, M., Gaffey, W., Walrath, J., Ward, J., Bales, R., Kaplan, S. and Cubit, D.: "Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde." JNCI 76(6): 1071-1084. (1986).

25. Hansen, J. and Olsen, J.H.: "Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark." Cancer Causes Control 6(4): 354-60. (1995).

26. Partanen, T.: "Formaldehyde exposure and respiratory cancer - a meta-analysis of the epidemiologic evidence." Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 19: 8-15. (1993).

27. Collins, J.J., Acquavella, J.F. and Esmen, N.A.: "An update meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers." JOEM 39(7): 639-649. (1997).

28. Laforest, L., Luce, D., Goldberg, P., Bégin, D., Gérin, M., Demers, P.A., Brugère, J. and Leclerc, A.: "Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France." Occupational and Environmental Medicine 57: 767-773. (2000).

29. Marsh, G.M., Stone, R.A., Esmen, N.A., Henderson, V.L. and Lee, K.Y.: "Mortality among chemical workers in a factory where formaldehyde was used." Occup Environ Med 53(9): 613-27. (1996).

30. Roush, G.C., Walrath, J., Stayner, L., Kaplan, S.A., Flannery, J.T. and Blair, A.: "Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: A case-control study." JNCI 79(6): 1221-1224. (1987).

31. West, S., Hildesheim, A. and Dosemeci, M.: "Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: results from a case-control study." International Journal of Cancer 55: 722-727. (1993).

32. Hildesheim, A., Dosemeci, M., Chan, C.-C., Chen, C.-J., Cheng, Y.-J., Hsu, M.-M., Chen, I.-H., Mittl, B.F., Sun, B., Levine, P.H., Chen, J.-Y., Brinton, L.A. and Yang, C.-S.: "Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma." Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 10: 1145-1153. (2001).

33. Collins, J.J., Caporossi, J.C. and Utidjian, H.M.: "Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer: re-examination of the National Cancer Institute Study and an update of one plant." J Natl Cancer Inst 80(5): 376-7. (1988).

34. Gardner, M.J., Pannett, B., Winter, P.D. and Cruddas, A.M.: "A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update." Br J Ind Med 50(9): 827-34. (1993).

35. Blair, A., Saracci, R., Stewart, P., Hayes, R.B. and Shy, C.: "Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer." Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 16(6): 381-393. (1990).

36. Wortley, P., Vaughan, T.L., Davis, S., Morgan, M.S. and Thomas, D.B.: "A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer." Br J Ind Med 49(12): 837-44. (1992).

37. Gustavsson, P., Jakobsson, R., Johansson, H., Lewin, F., Norell, S. and Rutkvist, L.-E.: "Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden." Occupational and Environmental Medicine 55: 393-400. (1998).

38. Stayner, L.T., Elliot, L., Blade, L., Keenlyside, R. and Halperin, W.: "A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formladehyde in the garment industry." American Journal of Industrial Medicine 13: 667-681. (1988).

39. Stayner, L., Smith, A.B., Reeve, G., Blade, L., Elliot, L., Keenlyside, R. and Halperin, W.: "Proportionate mortality study of workers in the garment industry exposed to formaldehyde." American Journal of Industrial Medicine 7: 229-240. (1985).

40. Pottern, L.M., Heineman, E.F., Olsen, J.H., Raffn, E. and Blair, A.: "Multiple myeloma among Danish women: employment history and workplace exposures." Cancer Causes Control 3(5): 427-32. (1992).

41. Stroup, N.E., Blair, A. and Erikson, G.E.: "Brain cancer and other causes of death in anatomists." J Natl Cancer Inst 77(6): 1217-24. (1986).

42. Hayes, R.B., Blair, A., Stewart, P., Herrick, R.F. and Mahar, H.: "Mortality of U.S. embalmers and funeral directors." American Journal of Industrial Medicine 18(6): 641-652. (1990).

43. NIOSH: Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Formaldehyde, DHHS (NIOSH) Publication No. 77-126. 1976. [en ligne]. Disponible: http://www.cdc.gov/niosh/77-126.html [17 mai 2004]

44. NIOSH: Current Intelligent Bulletin 34 - Formaldehyde: Evidence of Carcinogenicity, DHHS (NIOSH) Publication No. 81-111, NTIS No. PB 83-101766. 1981. [en ligne]. Disponible: http://www.cdc.gov/niosh/81111_34.html [17 mai 2004]

45. NIOSH: Occupational Safety and Health Guidelines for Chemical Hazards for formaldehyde, DHHS (NIOSH) Publication No. 88-118. 1988. [en ligne]. Disponible: http://www.cdc.gov/niosh/pdfs/0293.pdf [17 mai 2004]

46. OSHA: OSHA Fact sheets - Occupational exposure to formaldehyde, 1995. [en ligne]. Disponible: http://www.osha.gov/OshDoc/data_General_Facts/formaldehyde-factsheet.pdf [17 mai 2004]

47. OSHA: Formaldehyde, 1999. [en ligne]. Disponible: http://www.osha-slc.gov/SLTC/formaldehyde/index.html [17 mai 2004]

48. ACGIH: Documentation of the threshold limit values, 6th edition, Volume I, pp. 664-688. 1991.

49. ACGIH: TLVs and BEIs, Threshold limit values for chemical substances and physical agents, Biological exposure indices. 184p. 1999.

50. ACGIH: 1998 TLVs and BEIs, Threshold limit values for chemical substances and physical agents, 184 p. 1998.

51. US.EPA: Integrated Risk Information System : Formaldehyde, CAS No. 50-00-0. 1991. [en ligne]. Disponible: http://www.epa.gov/iris/subst/0419.htm [17 mai 2004]

52. US.EPA: Formaldehyde risk assessment update. EPA, Office of pesticides and Toxic substances, Washington, DC. 1991.

53. ATSDR, Toxicological profile for formaldehyde, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1999.

54. IARC, Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans : Formaldehyde, Volume 88 (in preparation). IARC, Lyon, France. 2004.

55. NTP: 2002 Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2002. [en ligne]. Disponible: http://ehp.niehs.nih.gov/roc/tenth/profiles/s089form.pdf [17 mai 2004]

56. Kulle, T.J.: "Acute odor and irritation response in healthy nonsmokers with formaldehyde exposure." Inhalation Toxicology 5: 323-332. (1993).

57. Witek, T.J., Schachter, E.N., Tosun, T. and Leaderer, B.P.: "An evalutation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: Lung function, symptoms, and airway reactivity." Archives of Environmental Health 42(4): 230-237. (1987).

58. Sauder, L.R., Green, D.J., Chatham, M.D. and Kulle, T.J.: "Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde." Toxicology and Industrial Health 3(4): 569-578. (1987).

59. Harving, H., Korsgaard, J., Pedersen, O.F., Mølhave, L. and Dahl, R.: "Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure." Lung 168: 15-21. (1990).

60. Schachter, E.N., Witek, T.J., Brody, D.J., Tosun, T., Beck, G.J. and Leaderer, B.P.: "A study of respiratory effects from exposure to 2.0 ppm formaldehyde in occupationnaly exposed workers." Environmental Research 44: 188-205. (1987).

61. Nunn, A.J., Craigen, A.A., Darbyshire, J.H., Venables, K.M. and Newman-Taylor, A.J.: "Six year follow up of lung function in men occupationally exposed to formaldehyde." British Journal of Industrial Medicine 47: 747-752. (1990).

62. Brinton, L.A., Blot, W.J., Becker, J.A., Winn, D.M., Browder, J.P., Farmer, J.C., Jr. and Fraumeni, J.F., Jr.: "A case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses." Am J Epidemiol 119(6): 896-906. (1984).

63. Vaughan, T.L., Clifton, S., Davis, S. and Daling, J.R.: "Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures." International Journal of Cancer 38: 677-683. (1986).

64. Olsen, J.H. and Asnaes, S.: "Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities." Br J Ind Med 43(11): 769-74. (1986).

65. Hayes, H.B., Raatgever, J.W., De Bruyn, A. and Gérin, M.: "Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure." International Journal of Cancer 37: 487-492. (1986).

66. Luce, D., Gérin, M., Berrino, F., Pisani, P. and Leclerc, A.: "Sources of discrepancies between a job exposure matrix and a case by case expert assessment for occupational exposure to formaldehyde and wood-dust." International Journal of Epidemiology 22(6 (Suppl. 2)): S113-S120. (1993).

67. Partanen, T., Kauppinen, T., Hernberg, S., Nickels, J., Luukkonen, R., Hakulinen, T. and Pukkala, E.: "Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers - an update." Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 16: 394-400. (1990).

68. Vaughan, T.L., Stewart, P.A., Teschke, K., Lynch, C.F., Swanson, G.M., Lyon, J.L. and BerwickM.: "Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma." Occupational and Environmental Medicine 57: 376-384. (2000).

69. Armstrong, R.W., Imrey, P.B., Lye, M.S., Armstrong, M.J., Yu, M.C. and Sani, S.: "Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat." International Journal of Epidemiology 29(6): 991-998. (2000).

70. Merletti, F., Boffetta, P., Ferro, G., Pisani, P. and Terracini, B.: "Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy." Scand J Work Environ Health 17(4): 248-54. (1991).

71. Walrath, J. and Fraumeni, J.F., Jr.: "Mortality patterns among embalmers." Int J Cancer 31(4): 407-11. (1983).

72. Walrath, J. and Fraumeni, J.F., Jr.: "Cancer and other causes of death among embalmers." Cancer Res 44(10): 4638-41. (1984).

73. Andjelkovich, D.A., Janszen, D.B., Brown, M.H. and Miller, F.J.: "Mortality of iron foundry workers: IV. analysis of a subcohort exposed to formaldehyde." JOEM 37(7): 826-837. (1995).

74. Blair, A., Stewart, P.A., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F., Jr., Walrath, J., O'Berg, M. and Gaffey, W.: "Cancers of the nasopharynx and oropharynx and formaldehyde exposure." J Natl Cancer Inst 78(1): 191-3. (1987).

75. CIIT: Formaldehyde: Hazard Characterization and Dose-Response Assessment for Carcinogenicity by the Route of Inhalation. [published report], 1999.

76. Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J. and Swenberg, J.A.: "Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure." Cancer Research 43: 4382-4392. (1983).

77. Casanova, M., Morgan, K.T., Steinhagen, W.H., Everitt, J.I., Popp, J.A. and Heck, H.D.: "Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man." Fundam Appl Toxicol 17(2): 409-28. (1991).

78. Starr, T.B.: "Quantitative cancer risk estimation for formaldehyde." Risk Analysis 10(1): 85-91. (1990).

79. Paustenbach, D., Alarie, Y., Kulle, T.J., Schachter, N., Smith, R., Swenberg, J.A., Witschi, H. and Horowitz, S.B.: "A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation." Journal of Toxicology and Environmental Health 50(3): 217-263. (1997).

80. Pross, H.F., Day, J.H., Clark, R.H. and Lees, R.E.M.: "Immunologic studies of subjects with asthma exposed to formaldehyde and urea-formaldehyde foam insulation (UFFI) off products." Journal of Allergy and Clinical Immunology 79(5): 797-810. (1987).

81. Bender, J.R., Mullin, L.S., Graepel, G.J. and Wilson, W.E.: "Eye irritation response of humans to formaldehyde." American Industrial Hygiene Association Journal 44(6): 463-465. (1983).

82. Gosselin, N.H., Brunet, R.C. and Carrier, G.: "Comparative occupational exposures to formaldehyde released from inhaled wood product dusts versus that in vapor form." Appl Occup Environ Hyg 18(5): 384-93. (2003).

83. Perrault, G.; Goyer, N.; Hébert, F.; Duguay, P.; Ostiguy, C.; Truchon, G.; Baril, M.; Gratton, L.; Arcan, R.; Gérin, M.; Bégin, D.; Bonvalot, Y.; Carrier, G.; Lefebvre, P.; Pallage, S. : Étude préliminaire sur l'évaluation de l'impact d'un abaissement des valeurs d'exposition admissibles pour le formaldéhyde. Rapport R-257, IRSST (2000).

84. Horvath, E.P., Anderson, H., Pierce, W.E., Hanrahan, L. and Wendlick, J.D.: "Effects of formaldehyde on the mucous membranes and lungs: A study of an industrial population." JAMA 259(5): 701-707. (1988).

85. Bechlake, M.R., Evaluation of test of lung function for screening for early detection of chronic obstructive lung disease, in The lung in the transition between health and disease, M. Dekker, Editor. 1979: N.Y. p. 345-387.

86. Environnement Canada, Santé Canada: Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. Formaldéhyde. 2001.

87. Brown, L.P.: "Do rats comply with EPA Policy on cancer risk assessment for formaldehyde?" Regulatory Toxicology and Pharmacology 10: 196-200. (1989).

9 APPENDICES

Appendice 1 : Effets du formaldéhyde sur la santé humaine et sur les animaux, NOAEL et LOAEL (extrait du rapport préliminaire, par Yvette Bonvalot)

Appendice 2 : La relation entre l'exposition au formaldéhyde et le cancer des voies respiratoires supérieures chez l'humain (extrait du travail dirigé, Sandra Fradet)

Appendice 1 : Effets du formaldéhyde sur la santé humaine et sur les animaux, NOAEL et LOAEL (extrait du rapport préliminaire, par Yvette Bonvalot)

Effets du formaldéhyde sur la santé pour des expositions par inhalation à des niveaux égaux ou inférieurs à ceux de la VEA actuelle au Québec

Plusieurs études tant animales qu'humaines semblent mettre en évidence la survenue d'effets suite à une exposition à court terme par inhalation au formaldéhyde. Aux niveaux qui nous intéressent, ces effets semblent surtout être respiratoires.

Effets respiratoires dus à une exposition aiguë chez l'animal

Huit études (6 chez le rat, 1 chez la souris et 1 chez les cochons d'Inde) se sont intéressées à ce type d'effet à des niveaux voisins ou inférieurs à celui qui nous intéresse ici, soit de 2 ppm.

Chang *et al.* (1981) ont étudié l'impact sur divers paramètres respiratoires d'une exposition unique ou répétée au formaldéhyde chez des rats mâles F-344 et souris mâles B6C3F1. Trois groupes de rats et souris ont été prétraités 6 heures par jour pendant 4 jours à des niveaux de 2, 6 et 15 ppm. De 18 à 24 heures après le pré-traitement, ces groupes d'animaux et ainsi que des groupes non prétraités, ont été exposés pendant 10 minutes à des niveaux variant entre 0,4 et 56 ppm. Les taux respiratoires des rats et souris prétraités ont été significativement diminués comparativement à ceux observés chez les animaux non prétraités (17% chez les rats quel que soit le niveau de pré-traitement, et de 10% à 30% chez les souris). Chaque groupe exposé à un niveau donné était constitué de 3 à 4 animaux.

Monteriro-Riviere and Popp (1986) ont exposé des rats mâles F-344 âgés de 7 à 9 semaines, 6 heures par jours pendant 1, 2 ou 4 jours à des niveaux de formaldéhyde de 0,5; 2 et 6 ppm. Les animaux étaient sacrifiés 18 heures après la fin de leur exposition. Seuls de très faibles changements ont pu être observés sur les cellules ciliées des voies respiratoires à des niveaux de 0,5 et 2 ppm, mais ces changements pouvaient également être observés chez les témoins. Par contre, des expositions à un niveau de 6 ppm pendant 1 jour, résultaient en la présence de vacuoles autophages et de neutrophiles, mais aussi en une perte de microvilli des cellules ciliées, et une hypertrophie des cellules glandulaires et des cellules ciliées de la voie nasale. Les groupes exposés ainsi que le groupe témoin étaient constitués de 5 rats, mais seuls 3 rats de chacun des groupes exposés étaient examinés en détail.

Monticello *et al.* (1991) ont exposé six groupes de 36 rats mâles F-344 âgés initialement entre 6 et 7 semaines à des niveaux de formaldéhyde 0; 0,7; 2; 6; 10 et 15 ppm, 6 heures par jour pendant 1, 4 ou 9 jours pour l'étude des effets aigus et pendant 6 semaines, 5 jours par semaine pour l'étude des effets sub-chroniques. Dans les 18 heures suivant la fin de leur exposition, les

animaux recevaient une injection intra-péritonéale de thymidine tritiée (^{3}H-thymidine), puis étaient sacrifiés 2 heures après. Aucune évidence de lésion due à l'exposition au formaldéhyde n'a été mise en évidence chez les animaux exposés à de 0,7 à 2 ppm. À 6 ppm, les lésions étaient localisées et consistaient en des nécroses des cellules épithéliales nasales, des infiltrations de neutrophiles, des hyperplasies épithéliales, des métaplasies squameuses, et une augmentation de la prolifération cellulaire. Les groupes exposés à 10 et 15 ppm présentaient des lésions dont la gravité et l'étendue devenaient d'autant plus importante qu'ils avaient été exposés plus longuement. Une augmentation statistiquement significative de la prolifération cellulaire a été observée à partir de 6 ppm. D'après les auteurs, les réponses observées chez le rat à 6 ppm sont similaires à celles rapportées pour les singes rhésus, mais présentent une distribution (localisation) différente.

Morgan *et al.* (1986a) ont exposé quatre groupes de 3 rats mâles F-344 à un niveau de 15 ppm de formaldéhyde pendant 10, 20, 45 ou 90 minutes, ainsi qu'un groupe de 6 rats mâles F-344 à cette même concentration pendant 6 heures. Deux autres groupes de 3 rats ont également été exposés à 2 ppm de formaldéhyde pendant 90 minutes et 6 heures, tandis que neuf autres rats ont été exposés à l'air ambiant du système d'inhalation pendant 6 heures et servaient de témoins relativement à l'activité ciliaire, la distribution et le taux de mucus. Tous ces animaux ont été examinés aussi rapidement que possible après leur exposition afin d'évaluer l'activité nasale muco-ciliaire. D'autres groupes de 3 rats exposés à 15 ppm pendant 90 minutes et 6 heures ont été examinés 1 heure après avoir été exposé à l'air ambiant afin d'évaluer le potentiel de récupération de la fonction nasale muco-ciliaire. L'exposition des rats à 2 ppm de formaldéhyde pour 90 minutes et 6 heures n'a pas altéré l'activité nasale muco-ciliaire. Par contre, à 15 ppm, l'étendue des effets sur la fonction muco-ciliaire s'est avérée être dépendante de la durée de l'exposition, avec une surface de mucostase et de ciliastase plus importante après 6 heures d'exposition. Une heure d'exposition à l'air ambiant, suite à une exposition des rats à 15 ppm de formaldéhyde, a résulté en une récupération très nette de la fonction muco-ciliaire, voire quasi complète pour les rats exposés 90 minutes.

Morgan *et al.* (1986b) ont également étudié les effets sur l'appareil nasal muco-ciliaire de rats mâles F-344 d'expositions aiguës au formaldéhyde pour des durées plus longues. Pour cela, ils ont exposé des groupes de 3 rats à des niveaux de 0; 0,5; 2; 6 et 15 ppm, 6 heures par jour durant 1, 2, 4, 9 ou 14 jours (5 jours par semaine). L'inhibition de la fonction nasale muco-ciliaire s'est avérée être nettement moins sévère à 6 ppm qu'à 15 ppm, minimale à 2 ppm et indétectable à 0,5 ppm. L'exposition à 15 ppm de formaldéhyde induisait une inhibition de la fonction nasale muco-ciliaire dans des régions spécifiques du nez, avec une mucostase plus importante que la ciliastase. Écoulement nasal, mucostase, ciliastase, inflammation, prolifération de cellules épithéliales, infiltration de neutrophiles, coagulation du mucus, exfoliation des cellules ciliées, cellules non-ciliées faisaient parti des effets histopathologiques peu significatifs observés à 2 ppm, tandis qu'à 6 ppm des ulcérations nasales (effet significatif) ont pu être observées.

Swiecichowski *et al.* (1993) ont étudié chez des cochons d'Inde Hartley le potentiel d'induction d'une hyper réactivité des voies aériennes suite à une exposition à du formaldéhyde. La résistance pulmonaire de chaque cochon d'Inde a été mesurée avant, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 30 et 60 minutes

après l'exposition, tandis que la réactivité des voies aériennes a été mesurée avant, 1, 2, 6 et 24 heures après une exposition de 2 heures, et 1, 2, 3 et 24 heures après une exposition de 8 heures. En utilisant ces séquences de mesures, des groupes de 5 à 7 cochons d'Inde ont été exposés à 0.86, 3.4, 9.4 ou 31.1 ppm pendant 2 heures, et à 0,11; 0,31; 0,59 ou 1,05 ppm pendant 8 heures. Les témoins ont été exposés à l'air ambiant 2 ou 8 heures. L'exposition au formaldéhyde a provoqué de la bronchoconstriction ainsi que de l'hyper réactivité aux concentrations les plus faibles lorsque la durée d'exposition était de 8 heures. L'exposition à des niveaux égaux ou supérieurs à 0,3 ppm de formaldéhyde pendant 8 heures s'est avérée être suffisante pour induire une augmentation significative de la réactivité des voies aériennes (augmentation de la résistance respiratoire), tandis que des effets similaires ne survenaient après 2 heures d'exposition qu'à des niveaux supérieurs à 9 ppm. D'après les auteurs les résultats de cette étude suggèrent que la durée de l'exposition est un facteur important dans l'induction d'une hyper réactivité musculaire des voies respiratoires, et que lorsque prolongées, des expositions à de faibles niveaux peuvent générer des réponses physiologiques anormales, non détectées lors d'expositions aiguës (à des niveaux plus élevés sur des périodes plus courtes).

Quant à Woutersen *et al.* (1987), ils ont étudié chez des rats mâles et femelles albino Wistar les effets de l'exposition sur la prolifération cellulaire à des niveaux de 1, 10 et 20 ppm de formaldéhyde 6 heures par jour pendant 3 jours. Quatre groupes de 2 animaux ont ainsi été exposés (1 groupe témoin et 3 groupes exposés). Après trois jours d'exposition, le renouvellement des cellules dans les canaux nasaux était plus élevé pour les groupes exposés à 10 et 20 ppm. Cette régénération avait lieu dans des zones où métaplasie et hyperplasie squameuse étaient visibles.

Autres effets dus à une exposition aiguë chez l'animal

Aucun autre effet systémique qu'il soit cardio-vasculaire, gastro-intestinal, hématologique, hépatique, rénal, endocrinien ou global tel que la perte de poids, consécutif à une exposition à court terme (14 jours et moins) n'a été démontré chez l'animal de laboratoire aux niveaux qui nous intéressent.

Effets respiratoires dus à une exposition aiguë chez l'humain

Gorski *et al.* (1992) recherchaient les effets pulmonaires d'une exposition par inhalation à 0.5 mg/m^3 (0,41 ppm) de formaldéhyde pendant 2 heures chez 13 patients ayant présenté des dermatites de contact après exposition professionnelle avec le formaldéhyde et chez 5 volontaires en santé. Aucune modification de divers paramètres spirométriques n'a été observée (capacité vitale, volume expiratoire forcé et volume expiratoire maximal).

Green *et al.* (1987) ont étudié les effets pulmonaires du formaldéhyde chez 22 sujets en santé et 16 sujets asthmatiques. Ces 38 individus non-fumeurs ont été exposés aléatoirement pendant 1

heure à l'air ambiant ou à **3 ppm** de formaldéhyde lors de deux journées distinctes, les sujets étaient donc leur propre témoin. Durant l'heure d'exposition les individus en santé pratiquaient un exercice physique intermittent mais intense, tandis que les sujets asthmatiques pratiquaient un exercice intermittent et modéré. Les deux groupes d'individus ont présenté des réponses similaires et significatives dans la perception olfactive, l'irritation du nez, de la gorge et des yeux lors de l'exposition. De légères diminutions tant du volume expiratoire forcé (*forced expiratory volume* ou FEV) que de la capacité vitale forcée (*forced vital capacity* ou FVC) ont uniquement été observées chez les sujets sains, pas chez les asthmatiques qui pratiquaient toutefois un niveau d'exercice plus faible. Enfin, cinq des 38 sujets étudiés présentaient des diminutions de FEV_1 (volume expiratoire forcé pendant 1 seconde) de plus de 10%. Les auteurs concluaient alors que l'exposition pendant 1 heure à 3 ppm de formaldéhyde provoquait des symptômes irritants tant chez des sujets sains qu'asthmatiques, de faibles diminutions de la fonction pulmonaire chez des sujets normaux pratiquant des exercices intenses, et des réponses cliniquement significatives telles qu'une diminution de la $FEV_1 \geq 10\%$ chez 13% des individus étudiés.

Harving *et al.* (1990) ont étudié chez 15 sujets asthmatiques (8 femmes et 7 hommes âgés de 15 à 36 ans) si une exposition au formaldéhyde à des niveaux similaires à ceux retrouvés à l'intérieur des locaux pouvaient produire des effets adverses des voies respiratoires inférieures. Les participants ont été assignés aléatoirement à l'un des 3 groupes de 5 individus. Chacun de ces trois groupes suivait la même séquence d'exposition définie aléatoirement, et était exposé pendant 90 minutes le même jour de la semaine pendant 3 semaines à 0; 0,12 mg/m^3 (ou $\approx$ 0,1 ppm) et 0,85 mg/m^3 (ou $\approx$ 0,7 ppm) de formaldéhyde. Aucun changement n'a été observé quelle que soit la concentration testée tant pour la fonction pulmonaire, que pour les symptômes d'asthme ou la réactivité bronchique.

Kulle *et al.* (1987) ont analysé les effets d'une exposition au formaldéhyde sur la fonction pulmonaire chez 19 sujets en santé non fumeurs. Les sujets, qui étaient leur propre témoin, ont expérimenté 5 périodes d'exposition de 3 heures chacune. Un premier groupe de 10 sujets a été exposé aléatoirement à des concentrations de 0; 0,5; 1 et 2 ppm au repos, et à 2 ppm en faisant des exercices modérés. Tandis que le second groupe de 9 sujets a été exposé aléatoirement à des concentrations de 0, 1, 2 et 3 ppm au repos, et à 2 ppm en faisant des exercices modérés. Une semaine de « repos » séparait chaque période d'exposition. Aucune altération de la fonction respiratoire n'a été mise en évidence tant au repos que durant des exercices modérés. Par contre, une relation « dose – réponse » linéaire significative a pu être observée pour la perception olfactive et l'incidence de manifestations d'irritation des yeux chez les 9 sujets exposés entre 0 et 3 ppm. L'exercice n'a produit aucune augmentation de la perception olfactive ou de l'irritation des yeux, mais augmentait significativement l'irritation du nez et de la gorge. Les auteurs ont conclu qu'une exposition à des niveaux de formaldéhyde variant entre 0,5 et 3 ppm ne diminuait pas la fonction respiratoire d'adultes en santé mais provoquait des symptômes irritants des voies respiratoires supérieures.

Nordman *et al.* (1985) se sont intéressés à la prévalence des cas d'asthme induits par une exposition au formaldéhyde. Un total de 230 individus (hommes et femmes) qui avaient été exposé au formaldéhyde et souffraient de symptômes d'asthme ont été inclus dans l'étude. Sur la

base de l'histoire médicale et professionnelle des individus, ainsi que des résultats de certains tests, 12 cas d'asthme ont été identifiés comme directement imputable à une sensibilisation spécifique du formaldéhyde. Lorsque exposés à 2 ppm de formaldéhyde pendant 30 minutes, 8 sujets avaient une réaction bronchique immédiate accompagnée d'une diminution des pics expiratoires variant entre 19% et 49%, tandis que 4 sujets avaient une réaction bronchique retardée accompagnée d'une diminution des pics expiratoires variant entre 21% et 47%. Notons que les auteurs concluaient que les cas d'asthme induits par le formaldéhyde étaient sous déclarés, que la suppression de l'exposition avait un effet favorable sur la réduction des symptômes, mais que des niveaux aussi faibles que ceux observés dans les maisons pouvaient maintenir les symptômes observés chez des individus déjà sensibilisés. Cependant, cette étude est la seule qui discute de cet effet potentiel du formaldéhyde, sans mettre en évidence de relation dose-réponse et avec certaines limites méthodologiques qui incitent à la prudence dans l'interprétation de ses conclusions.

Pazdrak *et al.* (1993) ont réalisé une étude chez des volontaires non fumeurs dont l'objectif était de caractériser la nature des réponses nasales induites par une exposition au formaldéhyde qui consistent en des symptômes de rhinite et des changements dans les lavements nasaux. Un premier groupe de 9 sujets (6 hommes et 3 femmes) exposés professionnellement au formaldéhyde gazeux ou à des solutions de formalin présentaient une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde, tandis que le second groupe témoin de 11 sujets masculins en santé n'avaient aucun historique allergique. Les sujets de chacun de ces deux groupes ont tous été exposés pendant 2 heures soit à un placebo ou soit à 0,41 ppm de formaldéhyde, et des lavages nasaux ont été réalisés avant, immédiatement après puis 4 heures et 8 heures après l'exposition. Il ressort de cette étude que les sujets exposés à 0,41 ppm de formaldéhyde ont présenté des symptômes transitoires de rhinite (éternuements, congestion) et des changements histologiques dans les lavements nasaux (augmentation des niveaux éosinophiles et d'albumine, diminution du nombre de cellules épithéliales dans les échantillons de lavements nasaux). Aucune différence dans la réponse nasale n'a été observée entre les patients atteints d'hypersensibilité cutanée au formaldéhyde et les patients non atteints de cette hypersensibilité cutanée.

Reed and Frigas (1985) ont tenté de mettre en évidence une relation entre exposition au formaldéhyde et développement de symptômes d'asthme chez 13 individus (11 femmes et 2 hommes) qui avaient été exposés soit chez eux soit au travail à des niveaux de formaldéhyde variant entre 0,1 et 1,2 ppm. Ces individus rapportaient des symptômes d'oppression de la poitrine, toux et sifflement qu'ils attribuaient à leur exposition au formaldéhyde gazeux. Chacun des 13 sujets a été exposé à un placebo ou à des niveaux de 0,1; 1 puis 3 ppm de formaldéhyde et a fait l'objet de tests spirométriques avant, immédiatement après l'exposition, puis 15 minutes, 30 minutes, 1 heure, 3 heures, 6 heures et 24 heures après l'exposition. Un seul patient a présenté une diminution significative de la FEV_1 (> 20%), mais cette diminution était similaire avec le placebo. Pour tous les autres individus, aucune diminution significative de la FEV_1 n'a été observée. Par contre l'incidence de symptômes tels que l'irritation des yeux, du nez ou de la gorge ainsi que d'oppression de la poitrine se sont avérés plus fréquent après l'exposition au formaldéhyde qu'au placebo. Les auteurs ont conclu que l'exposition à des niveaux de **3 ppm** de formaldéhyde ne provoquait pas de crise d'asthme chez ces individus.

Sauder *et al.* (1986) ont quant à eux étudié la réponse pulmonaire à une exposition de 3 heures à 3 ppm de formaldéhyde lors d'exercice intermittent chez neuf sujets en santé non fumeurs des deux sexes. Chaque sujet était son propre témoin et recevait de l'air propre le jour 1, et 3 ppm de formaldéhyde pendant 3 heures le jour 2. Diverses mesures spirométriques ont été effectuées à t = 0, 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes. Les individus faisaient un exercice de bicyclette pendant 8 minutes, qui se terminait 2 minutes avant la réalisation des mesures spirométriques (sauf à t = 0). Une exposition de 30 minutes au formaldéhyde a conduit à des diminutions significatives de la FEV_1 (2%; $p<0.05$) ainsi que du volume expiratoire forcé intermédiaire $FEF_{25\%-75\%}$ (7%; $p<0.01$). Ces effets avaient néanmoins disparu 60 et 180 minutes post-exposition. Aucune modification de la réactivité des voies aériennes ou de la fonction pulmonaire n'a été observée 24 heures après l'exposition. Les auteurs ont conclu qu'une exposition aiguë à **3 ppm** de formaldéhyde était susceptible d'induire de petites diminutions transitoires de la fonction pulmonaire ainsi que des irritations légères à modérées des yeux et des voies aériennes supérieures.

Sauder *et al.* (1987) ont étudié la réponse pulmonaire après 3 heures d'exposition à 3 ppm de 9 sujets asthmatiques non fumeurs (5 femmes et 4 hommes). Reprenant le même protocole que dans leur précédente étude (Sauder *et al.*, 1986), les sujets ont été exposés à de l'air pur le jour 1 et à 3 ppm de formaldéhyde 7 jours plus tard. Diverses mesures et questionnaires ont été complétés à chaque exposition. D'après cette étude, l'inhalation de 3 ppm de formaldéhyde pendant 3 heures n'affecte pas de manière significative la fonction pulmonaire. Par contre une augmentation significative de symptômes rapportés a pu être observée lors de l'exposition au formaldéhyde. Ces symptômes comprenaient irritation du nez et de la gorge (après 30 minutes d'exposition), et irritation des yeux après 60 et 180 minutes d'exposition au formaldéhyde. Pour les auteurs, une exposition de courte durée à 3 ppm de formaldéhyde au repos ne devrait pas provoquer de bronchoconstrictions chez des sujets asthmatiques, mais pourrait induire des irritations des yeux et des voies respiratoires supérieures.

Schachter *et al.* (1986) ont évalué les effets d'une exposition au formaldéhyde sur la fonction pulmonaire de quinze individus (9 hommes et 6 femmes) en santé et non fumeurs tant au repos que pratiquant de l'exercice modéré pendant 10 minutes. Ces individus ont été exposés en double aveugle et de façon aléatoire à 0 ou 2 ppm de formaldéhyde durant 40 minutes dans une chambre expérimentale avec ou sans pratique d'exercice modéré. Quatre périodes réparties sur 4 journées différentes ont donc été testées selon une séquence aléatoire pour chaque individu : au repos à 0 ppm et 2 ppm, en pratiquant de l'exercice modéré à 0 et 2 ppm. Diverses mesures spirométriques étaient effectuées avant, pendant et après l'exposition (jusqu'à 8 heures et 24 heures après par questionnaire). Aucune bronchoconstriction significative n'a été notée dans ce groupe. Les symptômes respiratoires étaient généralement confinés aux voies supérieures et étaient de sévérité légère à modérée. Les auteurs ont conclu qu'une exposition de courte durée à 2 ppm de formaldéhyde ne conduit pas à des modifications aiguës ou subaiguës de la fonction pulmonaire chez des individus en santé tant au repos que lorsqu'ils pratiquent un exercice modéré. En fait, à 2 ppm, seuls quelques symptômes d'irritation des voies supérieures ont été rapportés, symptômes par ailleurs qualifiés de subjectifs par les auteurs.

Witek *et al.* (1986) ont étudié les effets sur la fonction pulmonaire d'une exposition au formaldéhyde chez des individus en santé et des individus asthmatiques, au repos ou pratiquant de l'exercice. Un protocole similaire à celui décrit précédemment a été utilisé (Schachter *et al.*, 1986). L'exposition au formaldéhyde n'a provoqué aucun changement significatif de la fonction respiratoire que ce soit chez les sujets en santé ou chez les sujets asthmatiques. Néanmoins, comme précédemment une augmentation des symptômes d'irritation nasale ou de gorge sèche a pu être notée. En 1987, ces mêmes auteurs répétaient cette étude chez 15 sujets asthmatiques volontaires (Witek *et al.*, 1987). Les conclusions se sont avérées similaires à celles obtenues tant par Schachter *et al.* (1986) que par Witek *et al.* (1986) à savoir essentiellement des symptômes d'irritation nasale ou de gorge sèche.

Effets hématologiques dus à une exposition aiguë chez l'humain

Dans une étude dont le premier objectif était la réponse immunologique de sujets asthmatiques exposés au formaldéhyde par des produits d'isolation (UFFI) et des sujets asthmatiques non exposés, aucune différence dans les populations de globules blancs (lymphocytes, neutrophiles...) n'a été observée entre les deux groupes après exposition pendant 3 heures à 1 ppm (Pross *et al.*, 1987). L'étude comprenait des individus non asthmatiques (n=2) et asthmatiques (n=4) qui habitaient des maisons « normales », ainsi que 23 individus asthmatiques exposés dans leur maison aux produits d'isolation à la mousse d'urée-formaldéhyde (UFFI), et les analyses sanguines étaient effectuées avant et après exposition.

Effets Immunologiques et lymphoréticulaires dus à une exposition aiguë chez l'humain

Deux études se sont intéressées à ce type d'effet consécutivement à une exposition par inhalation. La première de ces deux études (Gorski *et al.*, 1992) a mis en évidence qu'une exposition pendant 2 heures à 0,41 ppm provoquait une augmentation de la détection de granules présents dans les globules blancs du sang périphérique par une technique de chimiluminescence. Et la seconde n'a pas permis d'observer d'effet pour un niveau d'exposition de 1 ppm de formaldéhyde pendant trois heures (elle était réalisée chez des sujets asthmatiques exposés au formaldéhyde par des produits d'isolation (UFFI ou *urea-formaldehyde foam insulation*) et chez des asthmatique non exposés à ces produits (Pross *et al.*, 1987). Ce résultat semble d'ailleurs être en contradiction avec l'étude de Pazdrak *et al.* (1993) qui observaient des effets visibles histologiquement au niveau nasal à un niveau d'exposition de 0,41 ppm.

Effets respiratoires dus à une exposition sub-chronique chez l'animal

Appelman *et al.* (1988) ont examiné l'impact d'une exposition au formaldéhyde sur des lésions nasales préexistantes chez des rats mâles Wistar exposés à 0; 0,1; 1 et 10 ppm de formaldéhyde 6 heures / jour, 5 jours / semaine pendant 13 ou 52 semaines. Chacun des 4 groupes de rats était constitué de 40 animaux, dont la moitié (n=20) subissait des dommages nasaux par

électrocoagulation. Après 13 semaines, dans chacun des 4 groupes, 10 animaux sans dommages nasaux et 10 animaux avec dommages nasaux étaient sacrifiés. Les rats restant poursuivaient l'expérience jusqu'à 52 semaines où ils étaient sacrifiés à leur tour. Des examens histologiques ont révélé des rhinites, hyperplasie et métaplasie de l'épithélium respiratoire des rats exposés à la plus forte concentration de formaldéhyde (10 ppm). Les auteurs ont conclu que l'exposition à 1 ppm de formaldéhyde n'affectait pas de façon visible l'épithélium nasal et que l'exposition à 10 ppm n'affectait pas des organes éloignés. Les nez endommagés semblent être plus susceptibles à une action cytotoxique du formaldéhyde. Après 52 semaines, seuls les rats avec les nez endommagés présentaient des métaplasies squameuses aux concentrations de 0,1 et 1 ppm de formaldéhyde.

Casanova *et al.* (1994) se sont intéressés aux liaisons ADN-formaldéhyde / formaldéhyde-protéines (ou *DNA-protein cross-links*) produites après une exposition unique à du formaldéhyde marqué radioactivement. L'expérimentation comprenait 13 groupes de 20 rats F-344 chacun (10 non pré-exposés et 10 pré-exposés à 0,7; 2; 6 ou 15 ppm de formaldéhyde pendant 11 semaines et 4 jours, 5 jours / semaine et 6 heures / jour). Le 5ème jour de la 12ème semaine, les rats pré-exposés et non pré-exposés ont été exposés pendant 3 heures à une concentration équivalente à leur pré-exposition avec du formaldéhyde marqué. Les expositions à 0,7 et 2 ppm n'ont conduit à aucune différence histologique de la muqueuse nasale des pré-exposés et non pré-exposés avec les témoins. Les expositions à 6, 10 et 15 ppm de formaldéhyde résultaient en des lésions histologiques allant de l'hypertrophie épithéliale, l'hyperplasie et métaplasie squameuse, en passant par une érosion de l'épithélium et une infiltration de neutrophiles. L'incorporation du carbone 14 était significativement plus élevée pour des niveaux de 6 et 15 ppm.

Maronpont *et al.* (1986) se sont intéressés aux effets d'une exposition au formaldéhyde chez des souris B6C3F1 exposées 6 heures / jour, 5 jours / semaine pendant 13 semaines à des concentrations de 0, 2, 4, 10, 20 et 40 ppm de formaldéhyde, dix souris mâles et dix souris femelles constituaient chacun des groupes expérimentaux. Des effets sévères allant jusqu'à la mort pour le niveau le plus fort ont pu être observés aux niveaux d'exposition variant entre 10 et 40 ppm. Chez les souris femelles aucune lésion n'a pu être observée à des niveaux inférieurs ou égaux à 4 ppm, tandis que chez les souris mâles à partir de 4 ppm une métaplasie squameuse de la cavité nasale a pu être observé chez une souris. À partir de 4 ppm chez les souris mâles et 10 ppm chez les souris femelles des effets significatifs du type métaplasie squameuse, kératinisation, inflammation purulente et écoulement séreux, dégénérescence épithéliale dans les sections nasales et dyspnée.

Ainsi que nous l'avons vu précédemment Monticello *et al.* (1991) ont exposé six groupes de 36 rats mâles F-344 âgés initialement entre 6 et 7 semaines à des niveaux de 0; 0,7; 2; 6; 10 et 15 ppm 6 heures par jour pendant 6 semaines, 5 jours par semaine pour l'étude des effets sub-chroniques. Les résultats ont été présentés de manière plus détaillée à la section 2.1.1 de ce document. Rappelons que cette étude n'a démontré aucun effet jusqu'à 2 ppm, et que des effets significatifs du type nécrose des cellules de l'épithélium nasal, infiltration de neutrophiles, hyperplasie épithéliale, métaplasie squameuse, augmentation de la prolifération cellulaire apparaissaient à partir de 6 ppm.

Rusch *et al.* (1983) ont quant à eux étudié la toxicité du formaldéhyde chez des singes Cynomolgus en les exposant 26 semaines, 7 jours / semaine, 22 heures / jour à des concentrations de 0; 0,19; 0,98 et 2,95 ppm de formaldéhyde. Les deux groupes témoins et trois groupes exposés comprenaient chacun 6 singes de sexe masculin. Les singes exposés à la plus forte concentration (2,95 ppm) ont montré une augmentation d'enrouement, de congestions nasales et écoulements, et des altérations histopathologiques au niveau de l'épithélium nasal : hyperplasie et métaplasie squameuse et, particulièrement durant les 13 dernières semaines de l'étude. Aucun signe de toxicité n'a été relevé pour les niveaux plus faibles.

Dans cette même étude, Rusch *et al.* (1983) ont également étudié la toxicité du formaldéhyde chez des rats F-344 exposés pendant 26 semaines, 7 jours / semaine, 22 heures / jour à des niveaux similaires à ceux expérimentés chez les singes Cynomolgus. Pour les rats, chacun des cinq groupes était constitué de 20 mâles et 20 femelles. C'est seulement pour une exposition de 2,95 ppm que des lésions du type métaplasie squameuse des parois nasales ont pu être observées. D'autres effets du type perte de poids ont également été observés dans cette étude.

Dans la même étude que celle résumée précédemment à la section 1.1.1. pour les effets aigus, Woutersen *et al.* (1987) ont également étudié chez des rats mâles et femelles albino Wistar exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines (exposition sub-chronique), les effets sur l'épithélium nasal d'une exposition à 0, 1, 10 ou 20 ppm de formaldéhyde. Les groupes étaient alors constitués de dix animaux, sacrifiés 18 heures après la fin de leur exposition. Les lésions observées à 10 ppm incluent des métaplasies squameuses modérées de l'épithélium nasal, tandis que l'exposition à 1 ppm de formaldéhyde n'a pu permettre de conclure quant à son potentiel cytotoxique ou non.

Woutersen *et al.* (1989) ont étudié les effets sur une muqueuse nasale endommagée d'une exposition sub-chronique au formaldéhyde (3 mois) et prolongée (28 mois) chez des rats Wistar. 720 rats mâles ont été utilisés, ils ont été répartis en 16 groupes d'animaux permettant de tester 4 niveaux d'exposition (0; 0,1; 1 et 10 ppm pour 3 mois et pour 28 mois chez 2/3 d'entre eux avec une muqueuse nasale endommagée et 1/3 d'entre eux avec une muqueuse nasale intacte). Chez les rats sans muqueuse nasale endommagée, aucun changement histopathologique n'a été observé dans les groupes exposés à 0,1 et 1 ppm pendant 3 mois. Par contre l'exposition à 10 ppm a conduit à observer une augmentation de l'incidence de métaplasie squameuse et de rhinite chez les rats ayant un nez intact, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de rhinites et de changements histopathologiques tels que métaplasie squameuse, hyperplasie des cellules basales ou pseudoépithéliales, amincissement et désorganisation de l'épithélium olfactif chez les rats qui avaient un nez endommagé.

Les effets du formaldéhyde sur l'épithélium nasal ont été étudiés par Zwart *et al.* (1988) chez des rats Wistar mâles et femelles. Quatre groupes de 50 mâles et 50 femelles chacun ont été exposés durant 13 semaines à des niveaux de 0; 0,3; 1 et 3 ppm 5 jours / semaine, 6 heures / jour et les tissus de leur cavité nasale examinés pour tout changement histopathologique. De tels changements ont été observés chez la plupart des rats exposés à la plus forte dose (3 ppm), et

incluaient désorganisation et hyperplasie des cellules de l'épithélium respiratoire, métaplasie squameuse de la partie antérieure du nez normalement couverte de cellules de l'épithélium respiratoire. Une prolifération des cellules nasales croissante avec la dose a pu être observée (même si elle était plus faible après 13 semaines qu'après 3 semaines d'exposition), ainsi qu'un renouvellement cellulaire significativement plus important dans le groupe le plus exposé par rapport aux témoins. Aucune différence toutefois sur ce dernier point pour les groupes les plus faiblement exposés.

Effets rénaux dus à une exposition sub-chronique chez l'animal

Seule une étude animale semble en rapporter, soit l'étude d'Appelman *et al.* (1988). Ces auteurs ont en effet relevé que parmi les rats mâles Wistar sans dommages nasaux par électrocoagulation exposés 6 heures / jour, 5 jours / semaine pendant 52 semaines à 10 ppm, une différence significative de la fréquence d'oligurie ($p<0.05$). Il s'agissait donc des rats mâles sans dommage nasaux les plus longuement et fortement exposés. Cet effet ne s'est pas avéré significatif chez les rats les plus longuement et fortement exposés qui avaient subit des dommages nasaux.

Effets du type perte de poids dus à une exposition sub-chronique chez l'animal

Au moins cinq études animales rapportent des informations relativement à ce type d'effet.

Tout d'abord, Appelman *et al.* (1988) qui dans leur étude sur des rats Wistar indiquent un retard de croissance tant chez les rats avec que sans dommages nasaux après deux semaines d'exposition à 10 ppm de formaldéhyde 5 jours / semaine et 6 heures / jour. Pour les auteurs les autres effets, du type perte de poids, observés dans leur étude ne peuvent pas être reliés au traitement.

Rusch *et al.* (1983) quant à eux n'ont noté aucune perte de poids significative même chez leurs singes Cynomolgus exposés 26 semaines, 7 jours / semaine, 22 heures / jour à la plus forte concentration de leur étude soit 2,95 ppm.

Ainsi que nous l'avions signalé dans le précédent résumé de l'étude Rusch *et al.* (1983) portant sur les effets respiratoires, d'autres effets du type perte de poids avaient pu être observés chez les rats F-344, exposés durant 26 semaines, 7 jours / semaine, 22 heures / jour à divers niveaux de formaldéhyde. En fait, c'est au niveau d'exposition le plus élevé rencontré dans cette étude (soit 2,95 ppm) que des pertes de poids tant chez les mâles (-14,4%) que chez les femelles (-11,2%) ont pu être observés.

Dans l'étude de Woutersen *et al.* (1989) résumée précédemment pour les effets sub-chroniques respiratoires qui portait sur des rats mâles Wistar exposés durant 3 mois, 5 jours / semaine, 6 heures / jour, un retard de croissance à partir du 14eme jour de l'exposition a été noté pour le

groupe le plus fortement exposé (soit à 10 ppm de formaldéhyde). Les auteurs indiquaient que dans les groupes les plus faiblement exposés, les poids des animaux sans muqueuse nasale endommagée étaient généralement légèrement inférieurs à ceux dont la muqueuse nasale avait été endommagée comparativement aux témoins.

Zwart *et al.* (1988) n'ont rapporté aucun effet de ce type quel que soit le niveau d'exposition testé lors de leur expérimentation sub-chronique sur des rats Wistar mâles et femelles, exposés par inhalation pendant 13 semaines, 5 jours / semaine, 6 heures / jour.

Effets sur la reproduction dus à une exposition sub-chronique chez l'humain

Ward *et al.* (1984) se sont intéressés à savoir si l'exposition au formaldéhyde pouvait provoquer des effets tels qu'une altération morphologique ou quantitative du sperme dans une population de travailleurs d'un service hospitalier d'autopsie. 11 individus exposés et 11 individus non exposés appariés pour le sexe, l'âge, les habitudes de consommations d'alcool, de tabac et de marijuana ont été recrutés. Les durées d'exposition étaient toutes supérieures à 1 mois, et les moyennes d'exposition pondérée estimées entre 0,61 et 1,32 ppm. Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les exposés et les non-exposés. Néanmoins, d'après les auteurs l'absence d'effet pourrait être due au manque de puissance statistique de l'étude.

Effets cancérogènes dus à une exposition sub-chronique chez l'humain

Afin d'évaluer le potentiel cancérogène du formaldéhyde chez l'homme, Stayner *et al.* (1988) ont réalisé une étude de la mortalité sur une cohorte rétrospective de travailleurs exposés au moins pendant trois mois dans l'une des trois usines de vêtements considérées. Un total de 11 030 travailleurs contribuant pour 188 025 personnes - années ont été inclues. Le statut vital des individus a été retracé jusque 1982 pour 96% des individus. Le NIOSH (*National Institute of Occupational Safety and Health*) avait réalisé dans chacune de ces trois usines quelques mesures d'exposition au formaldéhyde entre 1981 et 1984 dont la moyenne était de 0,15 ppm. Les auteurs indiquent cependant que cette exposition pourrait être plus élevée pour les années antérieures. De façon générale, la mortalité pour cause non maligne s'est avérée plus faible qu'attendue. Mais un excès significatif de la mortalité par cancer de la cavité buccale (SMR=343) et des tissus conjonctifs (SMR= 364) a été observé. Par contre des SMR supérieurs à 100, mais statistiquement non significatifs, ont été observés pour les cancers de la trachée, des bronches et du poumon (SMR=114), du pharynx (SMR=112), de la vessie (SMR=145), des leucémies (SMR=113) et d'autres néoplasmes du système lymphopoïétique (SMR=170). La mortalité par cancer de la trachée, des bronches et du poumon s'est avérée être inversement reliée à la durée de l'exposition et au temps de latence, ce qui est contraire à ce qui est attendu avec une relation dose - réponse positive. Néanmoins, tous ces résultats sont basés sur de petits nombres et des facteurs de confusion non considérés sont susceptibles d'exister, de plus des limitations évidentes existent en ce qui concerne les niveaux d'exposition.

Effets respiratoires dus à une exposition chronique chez l'animal

Kerns *et al.* (1983) ont étudié les effets d'une exposition à long terme par inhalation au formaldéhyde chez des rats mâles (n=120) et femelles F-344 (n=120) et des souris mâles et femelles B6C3F1 (n = 2 x 120) exposés pendant 24 mois, 5 jours / semaine, 6 heures / jour à des niveaux de 0; 2; 5,6 et 14,3 ppm de formaldéhyde. Chacun des 4 groupes d'exposition était constitué de 30 animaux par sexe et par espèce. Initialement destinée à l'étude du potentiel cancérogène du formaldéhyde, cette étude a permis de mettre en évidence des effets chroniques respiratoires autres que le cancer. Rhinites, dysplasie épithéliale et métaplasie squameuse au niveau de l'épithélium nasal ont été observés chez tous les groupes de rats exposés, mais uniquement chez les souris moyennement et fortement exposées.

Monticello *et al.* (1996) ont quant à eux analysé le rôle de l'augmentation de la prolifération des cellules de l'épithélium nasal dans la formation de cancer du nez suite à une exposition par inhalation au formaldéhyde. Pour cela, des rats mâles CDF (F344/CrlBr) ont été exposés pendant 24 mois, 5 jours / semaine, 6 heures / jour à 0; 0,7; 2; 6, 10 ou 15 ppm de formaldéhyde. Les groupes étaient constitués chacun de 90 animaux ou plus. Il ressort de cette étude que le formaldéhyde induit des carcinomes de cellules squameuses de façon non linéaire (métaplasie squameuse), avec un seuil (non statistique; aucun animal sur 96) situé dans cette expérimentation à 2 ppm, une réponse minimale (non statistique; 1 animal sur 90) à 6 ppm et une augmentation drastique à 10 (20 animaux sur 90) et 15 ppm (69 animaux sur 147). L'incidence des tumeurs nasales était de 1%, 22% et 47% dans les groupes exposés à 6, 10 et 15 ppm respectivement. Les auteurs concluaient que la taille de la population des cellules cibles et l'augmentation soutenue de leur prolifération cellulaire, déterminées par des différences régionales dues au passage de l'air contaminée par le formaldéhyde à ces sites, étaient les facteurs qui couplés à une cinétique non linéaire connue du formaldéhyde dans ses liaisons avec l'ADN, pouvaient expliquer la non linéarité et la spécificité des sites concernés par l'induction de carcinomes de cellules squameuses du nez chez le rat.

Ainsi que nous l'avions indiqué précédemment l'étude de Woutersen *et al.* (1989) avait été réalisée à la fois pour étudier des effets sub-chroniques et des effets chroniques d'une exposition au formaldéhyde de rats mâles Wistar. Une partie d'entre eux avec et sans muqueuse nasale préalablement endommagée a été exposée pendant 28 mois, 5 jours / semaine, 6 heures / jour afin d'étudier le potentiel d'induction de tumeurs nasales du formaldéhyde. Après 28 mois d'exposition les nez non préalablement endommagés ne présentaient aucun changement histopathologique aux concentrations les plus faibles soit 0,1 et 1 ppm. Une augmentation de l'incidence de métaplasie squameuse, de l'hyperplasie des cellules basales ou pseudoépithéliales au niveau de la muqueuse nasale et amincissement et désorganisation de l'épithélium olfactif et des rhinites ont été observées pour l'exposition la plus élevée de 10 ppm. Mais quel que soit le niveau, chez les rats dont la muqueuse nasale avait été endommagée, l'exposition au formaldéhyde a permis d'observer des métaplasies squameuses.

Effets du type perte de poids dus à une exposition chronique chez l'animal

L'observation faite dans l'étude de Woutersen *et al.* (1989) pour l'exposition sub-chronique vaut également pour la partie chronique de leurs analyses, à savoir un retard de croissance à partir du 14ème jour de l'exposition a été noté pour le groupe le plus fortement exposé (soit à 10 ppm de formaldéhyde). Ainsi que nous l'avions déjà rapporté, les auteurs indiquaient que dans les groupes les plus faiblement exposés, les poids étaient généralement légèrement inférieurs chez les animaux sans muqueuse nasale endommagée que ceux avec muqueuse nasale endommagée comparativement aux témoins.

Effets cancérogènes dus à une exposition chronique chez l'animal

Tel qu'indiqué à la section relative aux effets chroniques systémiques de type respiratoire observés chez l'animal, Kerns *et al.* (1983), dans une étude dont l'objectif initial était l'analyse du potentiel cancérogène du formaldéhyde, ont pu mettre en évidence chez des rats F-344 exposés pendant 24 mois, 5 jours / semaine, 6 heures / jour à 2 ppm de formaldéhyde la survenue de carcinomes des cellules squameuses de la cavité nasale. De plus, l'inhalation de formaldéhyde semblait également être associée avec une augmentation de la fréquence d'adénomes polypoïdes de la cavité nasale chez les rats mâles. Ces effets n'ont pas été observés de manière significative chez les souris (seules deux souris mâles exposées à 14,3 ppm de formaldéhyde ont développées des carcinomes de cellules squameuses).

Effets respiratoires dus à une exposition chronique chez l'humain

Alexandersson and Hedenstierna (1989) ont suivi un groupe d'employés de l'industrie du bois exposés au formaldéhyde (n=47) et 20 individus non exposés entre 1980 et 1985 afin de déterminer si les effets sur la fonction respiratoire étaient transitoires ou non. La moyenne des niveaux d'exposition au formaldéhyde mesurée en 1980 était de 0,34 ppm (0,42 mg/m^3) et de 0,41 ppm (0,50 mg/m^3) en 1985. Peu d'informations sont néanmoins fournies sur la collecte de ces données environnementales. Des tests spirométriques ont été réalisés en 1980 le lundi avant qu'ils reprennent le travail ainsi que durant une journée de travail. Cinq ans plus tard, 18 des 20 sujets non exposés ont été réexaminés. Sur les 47 sujets initialement exposés seuls 21 ont été réexaminés car 13 ont été exclus pour diverses raisons (retraite, changement d'emploi et de type d'exposition, perdus de vue) et 13 autres n'étaient plus exposés. Les données relatives à la fonction pulmonaire ont été comparées pour tous les sujets à des valeurs de référence ajustées pour l'âge, le sexe, la grandeur et le poids. Les travailleurs exposés présentaient une diminution significative des valeurs de leur FVC et FEV ($p<0,05$) lors de leur premier examen. La seconde évaluation 5 ans plus tard n'a pas mis en évidence de déclin additionnel. Chez les non-fumeurs exposés, la fonction respiratoire était significativement altérée durant la période de travail, mais pas chez les fumeurs qui ne bénéficiaient quasiment d'aucune amélioration de leur fonction pulmonaire durant leurs périodes de repos. Pour les auteurs cette étude a permis de mettre en évidence des effets transitoires sur la fonction respiratoire durant les périodes de travail avec un

effet cumulatif avec les années. L'altération observée semblerait être néanmoins réversible après 4 semaines d'absence d'exposition.

Boysen *et al.* (1990) ont évalué les changements histologiques de la muqueuse nasale de travailleurs exposés professionnellement au formaldéhyde. Des biopsies nasales ont été pratiquées sur 37 travailleurs exposés au formaldéhyde pendant 5 ans ou plus qu'ils ont apparié à 37 témoins (non exposés). Les biopsies des travailleurs exposés présentaient davantage de lésions métaplasiques que celles des non exposés. Également, trois cas de dysplasie épithéliale ont pu être observés chez les exposés. Pour les auteurs ces observations indiquent que le formaldéhyde peut être potentiellement cancérogène chez l'homme. Mais étant donnée la multitude d'études épidémiologiques non concluantes, les résultats de cette étude tendraient, toujours selon les auteurs, à mettre en évidence le faible potentiel cancérogène du formaldéhyde mais aussi que l'exposition uniquement à du formaldéhyde serait probablement insuffisante pour induire des cancers du nez. Les niveaux d'exposition antérieurs à 1980 n'étaient pas connus. Ils ont été reconstruits en se basant i) sur des mesures réalisées après, ii) la connaissance des procédés, et iii) les observations subjectives des travailleurs. Les niveaux ainsi déterminés variaient de 0,5 à plus de 2 ppm.

Edling *et al.* (1988) ont analysé l'action cytotoxique du formaldéhyde sur la muqueuse nasale de 75 hommes qui avaient une exposition professionnelle au formaldéhyde ou au formaldéhyde et à la poussière de bois. Les travailleurs ayant accepté de participer à l'étude (72% sur 104 initialement approchés), ont subit un examen médical ainsi que des biopsies nasales afin d'étudier la survenue de signes précoces d'effets irritants et de changements histopathologiques de la muqueuse nasale. Ces individus avaient été exposés au formaldéhyde pendant 10.5 ans en moyenne, et entre 1 an et 39 ans au maximum. Aucune mesure environnementale ne s'est avérée être disponible avant 1975, mais quelques mesures ont été réalisées entre 1975 et 1983 qui indiquaient des niveaux en formaldéhyde variant entre 0,1 et 1,1 mg/m^3 (ou 0,08 et 0,9 ppm) avec des extrêmes allant jusque 5 mg/m^3 (ou 4,07 ppm). Il est suspecté que ces niveaux aient été supérieurs tant dans les années 60 que le début des années 70. De plus sur cette population de 75 individus âgés de 38 ans en moyenne (de 22 ans à 63 ans), 36 (soit 35%) étaient des fumeurs, 7 (soit 9%) étaient d'ex-fumeurs ayant arrêté de fumer environ une dizaine d'années auparavant et 42 (soit 56%) n'avaient jamais fumé. Le groupe témoin (non exposé) constitué de 25 individus âgés de 35 ans en moyenne (de 25 à 60 ans) comprenait 12 fumeurs (soit 48%), 4 ex-fumeurs (soit 10%), et 9 non-fumeurs (soit 36%). Parmi les observations faites dans cette étude, 60% des individus exposés au formaldéhyde ont rapporté des symptômes d'écoulements nasaux ou faisant des croûtes, et 75% se plaignaient d'avoir les yeux mouillés lorsqu'ils étaient exposés au formaldéhyde. Alors que l'examen clinique indiquait une muqueuse nasale normale dans 75% des cas, les biopsies ont mis en évidence que seuls 3 travailleurs présentaient un épithélium nasal normal. Pour les autres, on a pu noter des pertes de cellules ciliées, hyperplasie des cellules gobelets, métaplasie squameuse et dysplasie légère. D'après les auteurs, les résultats de cette étude indiquent qu'une exposition professionnelle au formaldéhyde à des niveaux variant entre 0,08 et 0,9 ppm peut provoquer des changements histopathologiques de la muqueuse nasale comparativement à des non exposés.

Dans leur étude, Garry *et al.* (1980) se sont intéressés aux effets sur la santé de l'exposition au formaldéhyde de résidents du Minnesota. La population étudiée comprenait 275 individus suspectés d'avoir été exposés au formaldéhyde et qui avaient été signalés au département de la santé du Minnesota entre février et juin 1979. Tous ces individus ont fait l'objet d'un examen médical suivi, pour certains d'entre eux, d'une visite de leur domicile comprenant une questionnaire incluant des questions environnementales telles que l'âge et le type de la maison ainsi que le type d'isolation et de chauffage) et une mesure ambiante du niveau de formaldéhyde (deux échantillonnages de 30 minutes dans la chambre à coucher et le salon). Trois strates d'âges ont été considérées : nouveau-nés à deux ans (24 garçonnets, 12 fillettes), trois ans à 13 ans (21 garçons et 9 filles), adolescents à adultes (48 hommes et 54 femmes). Les concentrations en formaldéhyde variaient de manière saisonnière, et ont oscillées entre 0,1 et 3 ppm. Tous les groupes d'âges ont rapporté des effets irritants sur les yeux, le nez et la gorge, ainsi que de la toux, des sifflements et autres problèmes respiratoires. Les individus asthmatiques ont rapporté des symptômes à des niveaux plus faibles que les non asthmatiques. Quant aux fumeurs ils semblaient être beaucoup moins sensibles aux effets irritants du formaldéhyde. Comme critiques essentielles de cette étude, notons la possibilité de facteurs confondants non pris en considération ainsi que l'absence de groupe témoin et l'absence d'information sur la durée de l'exposition, et un questionnaire qui peut probablement avoir un effet subjectif.

Holness and Nethercott (1989) ont examiné les effets d'une exposition au formaldéhyde sur les tissus respiratoires et cutanés de travailleurs de services funéraires au Canada. Quatre-vingt quatre travailleurs (directeurs et apprentis) sur 97 potentiels ont été recrutés et comparés à 38 témoins comprenant des individus issus d'une importante organisation de service mais aussi des étudiants rémunérés pour participer. Les niveaux de formaldéhyde relevés lors d'embaumements étaient de 0,36 ppm en moyenne avec un écart-type de 0,19 ppm (de 0,08 à 0,81 ppm). Les individus recrutés ont répondu à un questionnaire, subi un examen médical ainsi que divers tests pulmonaires ou dermiques (patchs). Les travailleurs de services funéraires étaient à l'emploi depuis 8,2 ans en moyenne avec un écart-type de 9,9 ans. Cette étude a mis en évidence que les symptômes rapportés (bronchite chronique, dyspnée, irritations des yeux, du nez et de la peau) étaient plus fréquents chez les embaumeurs que les témoins. Par contre, aucun effet significatif sur la FVC, FEV_1, $FEF_{50\%}$ ou $FEF_{75\%}$ n'a été mis en évidence entre exposés et non exposés. Les patchs ont également mis en évidence que 10% des exposés avaient été sensibilisés au formaldéhyde contre aucun témoin.

Horvath *et al.* (1988) ont étudié sur 109 travailleurs de panneaux d'agglomérés ou de plastiques moulés et 254 témoins, les effets du formaldéhyde sur les membranes de la muqueuse et les poumons. Un questionnaire sur les symptômes respiratoires ressentis ainsi que des tests spirométriques ont été réalisés avant et après la journée de travail. Les niveaux d'exposition ont été déterminés pour chacun des sujets testés et variaient entre 0,17 ppm et 2,93 ppm (moyenne de 0,69 ppm). En ce qui concerne la durée d'exposition, celle-ci a été de 10,3 ans en moyenne (de moins d'un an à 20 ans). Il est à noter que pour la zone de production des panneaux d'agglomérés, des particules, provenant de poussières de bois tendres, étaient également présentes dans l'air ambiant. La prévalence de symptômes respiratoires après une journée de travail était plus élevée chez les exposés que chez les non exposés pour la toux (35% vs. 19%), les douleurs pulmonaires (9% vs. 2%), la production de glaire (27% vs. 10%), le nez qui brûle

(28% vs. 2%), le nez congestionné (34% vs. 14%), des démangeaisons nasales (21% vs. 8%) et une gorge sèche ou brûlante (22% vs. 3.9%). Néanmoins, les résultats des tests spirométriques avant exposition étaient similaires dans les deux groupes mais présentaient une diminution significative pour le groupe exposé après la journée de travail. Aucune différence dans la fonction pulmonaire n'a été observée entre fumeurs et non-fumeurs. Les auteurs ont conclu que le formaldéhyde pouvait être à l'origine de petites altérations de la fonction pulmonaire durant la journée de travail, mais que ces altérations n'affectaient pas la fonction pulmonaire de façon permanente.

Notons enfin que parmi les études ayant traité d'effets systémiques respiratoires dus à une exposition chronique et dont les niveaux d'exposition en formaldéhyde étaient inférieurs ou égaux à 2 ppm, au moins deux n'ont rapporté aucun effet, soit celle de Nunn *et al.* (1990) et celle de Schachter *et al.* (1987). La première de ces deux études négatives (Nunn *et al.*, 1990) portait sur 164 travailleurs exposés chaque jour au formaldéhyde lors de la production de résine d'urée formaldéhyde comparés à 129 travailleurs non exposés pour divers paramètres relatifs à la fonction respiratoire. Ces travailleurs ont été examinés en 1980 et en 1986, et leurs habitudes tabagiques étaient également contrôlées. Et la seconde (Schachter *et al.*, 1987) portait quant à elle sur des travailleurs de laboratoires hospitaliers exposés régulièrement au formaldéhyde entre 1 et 21 ans, 1 à 7 jours par semaine. Il ne semblait cependant pas y avoir de réel groupe témoin dans le protocole présenté. Les sujets ont été exposés en double aveugle et aléatoirement à des concentrations de 0 et 2 ppm de formaldéhyde pendant 40 minutes avec ou sans exercice modéré de 10 minutes (soit quatre périodes d'étude considérées : 0 ppm avec ou sans exercice modéré et 2 ppm avec ou sans exercice modéré). Quelques symptômes transitoires et légers ont été rapportés dont odeur anormale et irritation des yeux, mais aucun effet sur les voies respiratoires inférieures (bronches et bronchioles) n'a été rapporté et aucun effet sur la fonction respiratoire n'a été mis en évidence.

Effets musculo-squelettiques dus à une exposition chronique chez l'humain

L'étude d'Holness and Nethercott (1989) réalisée chez 84 embaumeurs et apprentis embaumeurs du Canada et décrite précédemment pour les effets systémiques respiratoires, est l'une des rares études à avoir rapporté que 23% des travailleurs exposés comparativement à 5% des témoins présentaient une raideur musculaire ou articulaire.

Effets sur la reproduction dus à une exposition chronique chez l'humain

Dans leur étude chez 275 résidents du Minnesota dont 77 étaient de sexe féminin, Garry *et al.* (1980) ont déterminé un taux de fausses couches de 11,6% qui d'après eux ne diffère pas de celui rapporté dans des études réalisées sur des populations non exposées. Rapporté à la population en âge de procréer, d'après les données fournies par les auteurs, ce taux serait de 16,7% (54 femmes, environ 9 fausses couches). Le taux de prématurité observé était de 11.7%, un peu plus élevé que

celui habituellement observé dans ces populations, mais plus faible que celui des femmes noires. D'après les auteurs ces observations ne sont donc pas concluantes.

Effets cancérogènes dus à une exposition chronique chez l'humain

Ainsi que nous l'avons indiqué dans l'introduction, l'objectif de cette étude préliminaire est d'analyser si les données disponibles actuellement permettent d'estimer avec une précision acceptable la relation « dose-réponse » pour des effets toxiques aux concentrations de 2; 1; 0,75 ou 0,3 ppm. Cela ne doit cependant pas nous faire oublier que d'un point de vue « identification du danger », de nombreuses études épidémiologiques alimentent le débat entourant le potentiel cancérogène du formaldéhyde chez l'humain, et ce même si elles restent d'une portée limitée. L'IARC (1995) dans sa monographie sur les poussières de bois et le formaldéhyde indique d'ailleurs que des excès de cancers du nasopharynx ont été associés avec l'exposition dans deux des six études de cohortes portant sur des groupes de travailleurs exposés professionnellement, ainsi que dans trois des quatre études cas-témoins et dans des méta-analyses. Et même s'il semble, toujours d'après le groupe d'experts de l'IARC, que les associations observées entre l'exposition au formaldéhyde et le risque de cancer nasopharyngé ne puissent être attribuées à d'autres contaminants, incluant la poussière de bois ou le tabagisme, ces études restent d'une portée limitée essentiellement pour des raisons de mauvaises classifications de l'exposition ou des maladies, ou pour les perdus de vue. En ce qui concerne les cancers du nez (cavité nasale et sinus paranasaux), trois études cas-témoins sur six disponibles rapportent des excès alors que les études de cohorte ne mettent pas en évidence d'excès. Aucune étude n'a mis en évidence d'excès de risque de cancers oropharyngés, laryngés ou du poumon. Au total le groupe d'experts de l'IARC considère que l'ensemble des études épidémiologiques n'apporte pas une preuve complète de la cancérogénicité du formaldéhyde chez l'humain mais constitue plutôt une preuve limitée, principalement sur la base des cancers du nasopharynx et dans une moindre mesure des cancers du nez. Ceci étant précisé, les deux études que nous présentons ici chez l'humain, sont les deux études pour lesquelles l'exposition documentée présente des niveaux dans la zone des faibles doses qui nous intéresse ici.

Gérin *et al.* (1989) ont réalisé une étude cas - témoins afin d'étudier les associations possibles entre exposition au formaldéhyde et divers cancers (œsophage, estomac, colon - rectum, foie, pancréas, poumon, prostate, vessie, rein, mélanome et tissus lymphoïdes). Les cas de cancers incidents ont été recensés dans la population masculine âgée entre 35 et 70 ans entre septembre 1979 et décembre 1985. Un total de 4510 cas éligibles a été identifié sur lesquels 3726 ont complétés les interviews ou questionnaires (soit près de 83%). Le groupe témoin de chaque type de cancer était constitué i) de 533 hommes sélectionnés d'après les listes électorales et stratifiés pour l'âge selon la distribution des âges des cas qui avaient accepté de participer sur 740 au départ, et était complété ii) par des « témoins » cancéreux souffrant d'un cancer autre que celui à l'étude. Néanmoins les individus avec cancer du poumon n'ont fait parti d'aucun groupe témoin. Après reconstruction de l'exposition potentielle au formaldéhyde, trois groupes ont été définis : moins de 0,1 ppm, de 0,1 à 1 ppm et plus de 1 ppm. Les durées d'exposition variaient entre 1 et 20 ans. Des régressions logistiques pour chaque type de cancer ont ensuite été réalisées. Ces régressions étaient ajustées pour 5 facteurs de confusion *a priori*, soit l'âge, l'appartenance

ethnique, le statut socio-économique, le tabagisme, et la « propreté » du travail de l'individu. Au cas par cas d'autres facteurs de confusion ont pu être inclus dans les logistiques. Aucun odds-ratio significatif n'a été déterminé; seul un OR s'est avéré être supérieur à 2, soit celui des adénocarcinomes du poumon avec un OR de 2,3 non significatif obtenu pour le groupe le plus exposé (intervalle de confiance = 0,9-6). Mais ainsi que le rapportent les auteurs, la possibilité d'une faible augmentation du risque ne peut être exclue. De plus, le protocole même de l'étude (cas – témoins) qui inclus des cas et témoins de diverses origines professionnelles rend d'autant plus difficile l'évaluation de l'exposition. Ainsi que l'indiquent les auteurs très peu de sujets étaient exposés à des niveaux moyens supérieurs à 1 ppm. Finalement il faut noter que les cancers des voies respiratoires supérieures (nez, pharynx) n'étaient pas inclus dans cette étude.

L'étude de Stayner *et al.* (1985a, 1985b) avait également comme objectif l'évaluation du potentiel cancérogène du formaldéhyde. Il s'agissait d'une étude des ratios proportionnels de mortalité (*proportionate mortality ratio*) ainsi que d'une étude des ratios proportionnels de mortalité par cancer (*proportionate cancer mortality ratio*). De telles études supposent donc la détermination de ratios proportionnels de mortalité qui sont obtenus en divisant le nombre de décès observés pour une cause spécifique par le nombre de décès attendus basé sur la proportion des décès de cette catégorie dans la population générale. 256 décès de travailleurs issus de 3 usines de vêtements ont été inclus dans cette étude. Les trois usines utilisaient des procédés de fabrication utilisant du formaldéhyde depuis 1958 et la durée d'emploi du groupe d'individu étudié était en moyenne de 9,4 ans. Des mesures environnementales réalisées au début des années 80 dans 2 de ces 3 usines indiquaient des niveaux de formaldéhyde variant entre 0,1 et 1 ppm. Aucune donnée de concentrations environnementale n'était disponible antérieurement, celles-ci étaient néanmoins suspectées d'être supérieures à celles observées après amélioration des systèmes de résine, amélioration susceptible d'avoir fortement diminué les niveaux en formaldéhyde présents dans les vêtements. Plusieurs excès significatifs de mortalité ont été mis en évidence pour les cancers de la cavité buccale (PMR=750), les cancers des passages biliaires et hépatiques (PMR=313), ainsi que pour les cancers de sites lymphatiques et hématopoïétiques (PMR=400). En limitant l'analyse aux décès par cancers uniquement, on obtient les ratios proportionnels de mortalité par cancer (PCMR). Ceux-ci se sont également avérés élevés pour la cavité buccale (PCMR=682), les passages biliaires et hépatiques (PCMR=274), ainsi que pour les sites lymphatiques et hématopoïétiques (PMR=342). Pour les auteurs, étant donné le peu de décès dans chacune des catégories et le manque de consistance avec les résultats d'autres études, le degré de confiance à accorder à ces PMR est limité. Néanmoins, d'après eux, le fait que les excès aient été observés chez des travailleurs avec une longue période de latence (supérieure à 10 ans) et d'exposition, et qu'aucun autre facteur environnemental connu puisse expliquer les observations faites, tendent à supporter l'hypothèse que ces excès soient associés avec l'exposition au formaldéhyde.

NOAEL et LOAEL existants

Nous reprenons ici les divers NOAEL et LOAEL pour effet peu significatif (*less serious effect*) et effet significatif (*serious effect*) déterminés par l'ATSDR (1999) pour chacune des études ayant rapporté des niveaux de formaldéhyde inférieurs ou égaux à 2 ppm, en nous efforçant

toutefois d'indiquer un niveau de confiance dans les interprétations de l'ATSDR qui ne sont que très rarement justifiées. Par définition, un LOAEL pour effet peu significatif correspond à un niveau d'exposition qui ne devrait pas pouvoir induire des effets susceptibles de provoquer un dysfonctionnement important ou la mort. Ces NOAEL / LOAEL de l'ATSDR ne sont pas forcément définis sur une base statistique, il peut parfois s'agir de NOAEL / LOAEL définis uniquement sur une base « biologique », ce qui n'est pas spécifié par l'ATSDR. De plus, rappelons que le niveau de 2 ppm correspond à la valeur d'exposition admissible actuelle de type plafond du Québec, et qu'étant donnée la multitude d'études par inhalation existantes et l'objectif de révision à la baisse de ce niveau, seules les études présentant des niveaux inférieurs ou égaux à cette valeur ont été présentées ici, et ce tant pour l'animal que l'humain. Des NOAEL et LOAEL parfois supérieurs à cette valeur peuvent toutefois être indiqués lorsque les études concernées présentaient plusieurs niveaux d'exposition dont au moins un était inférieur ou égal à 2 ppm et concernait l'absence ou la présence d'effets pertinents.

NOAEL et LOAEL existant chez l'animal

Sur le tableau n°1 suivant on peut constater que pour les effets aigus, seule une étude se démarque des 7 présentées ici par son protocole et le nombre d'animaux impliqués. Cette étude (Monticello *et al.*, 1991) permet de déterminer un NOAEL chez le rat mâle F-344 de 2 ppm et un LOAEL pour effet significatif de 6 ppm.

En ce qui concerne les effets sub-chroniques et si seules les études présentant un niveau de confiance élevé sont considérées, le plus fort NOAEL serait à 3 ppm (perte de poids dans l'étude de Zwart *et al.* (1988) et le plus faible LOAEL également à 3 ppm pour un effet peu significatif avec cette même étude de Zwart *et al.* (1988) et à 6 ppm pour un effet significatif avec l'étude de Monticello *et al.* (1991).

Tableau 1 : NOAEL / LOAEL des études animales présentées

Effets	Espèce, Sexe	NOAEL*	LOAEL*		Référence	Niveau de Confiance*
			Peu significatif	Significatif		
Aigus						
Systémiques Respiratoires	Rats ♂ F-344		2		Chang *et al.* (1981)	Faible
	Souris ♂ B6C3F1		2			Faible
	Rats ♂ F-344	2	6		Monteiro-Riviere et Popp (1986)	Faible
	Rats ♂ F-344	2		6	Monticello *et al.* (1991)	Élevé
	Rats ♂ F-344	2	15		Morgan *et al.* (1986a)	Faible
	Rats ♂ F-344	0,5	2	6	Morgan *et al.* (1986b)	Faible
	Cochons d'inde Hartley	0,5	1,05		Swiecichowski *et al.* (1993)	Faible
	Rats ♂ et ♀ Wistar	1	10		Woutersen *et al.* (1987)	Faible
Sub-chroniques						
Systémiques Respiratoires	Rats ♂ Wistar	1	10		Appelman *et al.* (1988)	Moyen
	Rats ♂ F-344	2	6		Casanova *et al.* (1994)	Faible
	Souris ♂ B6C3F1	2		4	Maronpot *et al.* (1986)	Faible
	Souris ♀ B6C3F1	4		10		Faible
	Rats ♂ F-344	2		6	Monticello *et al.* (1991)	Élevé
	Singes ♂ Cynomolgus	0,98	2,95		Rusch *et al.* (1983)	Faible
	Rats ♂ et ♀ F-344	0,98	2,95			Moyen
	Rats ♂ et ♀ Wistar	1	10		Woutersen *et al.* (1987)	Faible
	Rats ♂ Wistar	1	10		Woutersen *et al.* (1989)	Élevé
	Rats ♂ et ♀ Wistar	1	3		Zwart *et al.* (1988)	Élevé
Systémiques Rénaux	Rats ♂ Wistar	1		10	Appelman *et al.* (1988)	Moyen
Type perte de poids	Rats ♂ Wistar	0,1	10		Appelman *et al.* (1988)	Moyen
	Singes ♂ Cynomolgus	2,95			Rush *et al.* (1983)	Faible
	Rats ♂ et ♀ F-344	0,98	2,95			Moyen
	Rats ♂ Wistar	1	10		Woutersen *et al.* (1989)	Élevé
	Rats ♂ et ♀ Wistar	3			Zwart *et al.* (1988)	Élevé
Chroniques						
Systémiques Respiratoires	Rats ♂ et ♀ F-344			2	Kerns *et al.* (1983)	Élevé
	Souris ♂ et ♀ B6C3F1	2	5,6			Élevé
	Rats ♂ CDF	2	6		Monticello et al (1996)	Élevé
	Rats ♂ Wistar	1	10		Woutersen *et al.* (1989)	Élevé
Type perte de poids	Rats ♂ Wistar	1	10		Woutersen *et al.* (1989)	Élevé
Cancérogènes	Rats ♂ et ♀ F-344			2	Kerns *et al.* (1983)	Élevé

* en ppm de formaldéhyde

* par rapport aux conclusions de l'ATSDR (1998), en tenant compte en particulier de la taille des groupes (≤10 : faible, [11 à 30[: moyen, ≥ 30 : élevé)

Quant aux effets chroniques, toutes les études expérimentales qui s'y rapportent semblaient présenter des protocoles pertinents comprenant également un nombre d'animaux satisfaisant. Parmi ces études, le plus fort NOAEL de 2 ppm a été obtenu par Kerns *et al.* (1983) et

Monticello *et al.* (1991), tandis que le plus faible LOAEL pour effet peu significatif de 5,6 ppm a été obtenu avec l'étude de Kerns *et al.* (1983), tout comme celui de 2 ppm pour effet significatif.

NOAEL et LOAEL existant chez l'humain

En ce qui concerne les études humaines, seule une analyse approfondie des protocoles sur des critères stricts préalablement définis permettrait d'établir un niveau de confiance catégorique du type de celui défini pour les données animales. Chaque étude présente en effet des particularités qui lui sont propres qui rendent un tel exercice beaucoup plus complexe et de longue haleine. C'est pourquoi, nous avons préféré abandonner à ce stade une telle classification qualitative. Notons toutefois, qu'aucune étude ne semblait se démarquer clairement que ce soit pour les effets aigus, sub-chroniques et chroniques. Toutes renferment des points critiquables susceptibles d'avoir introduit une incertitude tant qualitative que quantitative dans les observations rapportées.

Sur le tableau n°2 on peut constater que chez l'humain et pour les effets aigus dus à une exposition au formaldéhyde, le NOAEL le plus élevé est de 3 ppm et a été déterminé par l'étude de Reed and Frigas (1985) tandis que le LOAEL le plus faible pour effet peu significatif est de 0,41 ppm et a été déterminé par l'étude de Pazdrak *et al.* (1993) relativement à des effets systémiques de type respiratoire, mais aussi par l'étude de Gorski and Krakowiak (1991) pour des effets de type immunologiques et lymphoréticulaires. Notons qu'aucun LOAEL pour effet significatif n'a été proposé par ATSDR (1999) pour ces études.

En ce qui concerne les effets sub-chroniques, le seul NOAEL disponible est à 1,32 ppm (absence d'effet sur le sperme) et a été obtenu avec l'étude de Ward *et al.* (1984), tandis que le seul LOAEL disponible est de 0,15 ppm. Ce LOAEL se rapporte à des effets cancérogènes observés dans l'étude de Stayner *et al.* (1988) qui présente cependant de nombreuses limites.

Pour finir, aux niveaux qui nous intéresse ici (inférieurs ou égaux à 2 ppm), deux études épidémiologiques ont conduit l'ATSDR à définir des LOAEL pour effets significatifs de type cancer. Il s'agit de l'étude de Gérin *et al.* (1989) et de Stayner *et al.* (1985a, 1985b). Pour ATSDR (1999) ces études permettent de déterminer un LOAEL inférieur à 1 ppm dans le premier cas, et un LOAEL qui serait compris entre 0,1 et 1 ppm dans le second. Cependant, de nombreuses limitations entachent ces deux études qui rendent pour le moins très critiquables et incertaines les conclusions de l'ATSDR (1999).

Tableau 2 : NOAEL / LOAEL des études humaines présentées

Effets	Sexe	NOAEL*	LOAEL*		Référence
			peu significatif	Significatif	
Aigus					
Systémiques respiratoires	♂ (?)	0,41			Gorski *et al.* (1992)
	♂ et ♀		3		Green *et al.* (1987)
	♂ et ♀	0,70			Harving *et al.* (1990)
	♂ et ♀		2		Kulle *et al.* (1987)
	♂ et ♀		2		Nordman *et al.* (1985)
	♂ et ♀		0,41		Pazdrak *et al.* (1993)
	♂ et ♀	3			Reed and Frigas (1984)
	♂ et ♀		3		Sauder *et al.* (1986)
	♂ et ♀		3		Sauder *et al.* (1987)
	♂ et ♀		2		Schachter *et al.* (1986)
	♂ (?)		2		Witek *et al.* (1986)
	♂ et ♀		2		Witek *et al.* (1987)
Systémiques hématologiques	NS	1			Pross *et al.* (1987)
Immunologiques / Lymphoréticulaires	♂ (?)		0,41		Gorski *et al.* (1992)
	NS	1			Pross *et al.* (1987)
Sub-chroniques					
Reproduction	♂	1,32			Ward Jr. *et al.* (1984)
Cancérogènes	♂ et ♀			0,15	Stayner *et al.* (1988)
Chroniques					
Systémiques respiratoires	♂ (NS)		0,34		Alexanderson et Hedenstierna (1989)
	♂ (NS)		0,50		Boysen *et al.* (1990)
	♂		0,08		Edling *et al.* (1988)
	♂ et ♀		0,1 à 3		Garry *et al.* (1980)
	♂ et ♀		0,36		Holness et Nethercott (1989)
	♂ et ♀		0,69		Horvath *et al.* (1988)
	♂	2			Nunn *et al.* (1990)
	♂ et ♀	2			Schachter *et al.* (1987)
Systémiques musculo-squelettiques	♂ et ♀		0,36		Holness et Nethercott (1989)
Reproduction	♀	3			Garry *et al.* (1980)
Cancérogènes	♂			< 1	Gérin *et al.* (1989)
	♂ et ♀			0,1 à 1	Stayner *et al.* (1985a, 1985b)

NS : non spécifié
* en ppm de formaldéhyde

RÉFÉRENCES

Alexandersson, R. and Hedenstierna, G.: Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. Archives of Environmental Health 44(1): 5-11. (1989).

Appelman, L.M., Woutersen, R.A., Swart, A., Falke, H.E. and Feron, V.J.: One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. Journal of Applied Toxicology 8(2): 85-90. (1988).

ATSDR. Toxicological profile for formaldehyde. US. Department of health and human services. Atlanta, GA. (1999).

Boysen, M., Zadig, E., Digernes, V. and Reith, A.: Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: A pilot study. British Journal of Industrial Medicine 47: 116-121. (1990).

Casanova, M., Morgan, K.T., Gross, E.A., Moss, O.R. and Heck, H.D.A.: DNA-protein cross-links and cell replication at specific site in the nose of F344 exposed subchronically to formaldehyde. Fundamental and Applied Toxicology 23: 525-536. (1994).

Chang, J.C.F., Steinhagen, W.H. and Barrow, C.S.: Effect of single or repeated formaldehyde exposure on minute volume of B6C3F1 mice and F-344 rats. Toxicology and Applied Pharmacology 61: 451-459. (1981).

Edling, C., Hellquist, H. and Dkvist, L.: Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. British Journal of Industrial Medicine 45: 761-765. (1988).

Garry, V.F., Oatman, L., Pleus, R. and Gray, D.: Formaldehyde in the home: Some environmental disease perspectives. Minnesota Medicine 63: 107-111. (1980).

Gérin, M., Siemiatychi, J., Nadon, L., Dewar, R. and Krewski, D.: Cancer risks due to occupational exposure to formaldehyde: Results of a multi-site case-control study in Montreal. International Journal of Cancer 44: 53-58. (1989).

Gorski, P. and Krakowiak, A.: Formaldehyde--induced bronchial asthma--does it really exist? Polish Journal of Occupational Medicine 4(4): 317-320. (1991).

Gorski, P., Tarkowski, M., Krakowiak, A. and Kiec-Swierczynska, M.: Neutrophil chemiluminescence following exposure to formaldehyde in healthy subjects and in patients with contact dermatitis. Allergologia et Immunopathologia 20(1): 20-23. (1992).

Green, D.J., Sauder, L.R., Kulle, T.J. and Bascom, R.: Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. American Review of Respiratoy Disease 135(6): 1261-1266. (1987).

Harving, H., Korsgaard, J., Pedersen, O.F., Mølhave, L. and Dahl, R.: Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. Lung 168: 15-21. (1990).

Holness, D.L. and Nethercott, J.R.: Health status of funeral service workers exposed to formaldehyde. Archives of Environmental Health 44(4): 222-228. (1989).

Horvath, E.P., Anderson, H., Pierce, W.E., Hanrahan, L. and Wendlick, J.D.: Effects of formaldehyde on the mucous membranes and lungs: A study of an industrial population. JAMA 259(5): 701-707. (1988).

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 62 : Wood dust and formaldehyde. Lyon, France, IARC. (1995).

Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J. and Swenberg, J.A.: Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. Cancer Research 43: 4382-4392. (1983).

Kulle, T.J., Sauder, L.R., Hebel, J.R. and Green, D.J.: Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. JAPCA 37: 919-924. (1987).

Maronpont, R.R., Miller, R.A., Clarke, W.J., Westerberg, R.B., Decker, J.R. and Moss, O.R.: Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. Toxicology 41: 253-266. (1986).

Monteriro-Riviere, N.A. and Popp, J.A.: Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. Fundamental and Applied Toxicology 6: 251-262. (1986).

Monticello, T.M., Miller, F.J. and Morgan, K.T.: Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. Toxicology and Applied Pharmacology 111: 409-421. (1991).

Monticello, T.M., Swenberg, J.A., Gross, E.A., Leininger, J.R., Kimbell, J.S., Seilkop, S., Star, T.B., Gibson, J.E. and Morgan, K.T.: Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. Cancer Research 56: 1012-1022. (1996).

Morgan, K.T., Gross, E.A. and Patterson, D.L.: Distribution, progression, and recovery of acute formaldehyde-induced inhibition of nasal mucociliary function in F-344 rats. Toxicology and Applied Pharmacology 86: 448-456. (1986).

Morgan, K.T., Patterson, D.L. and Gross, E.A.: Response of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. Toxicology and Applied Pharmacology 82: 1-13. (1986).

Nordman, H., Keskinen, H. and Tuppurainen, M.: Formaldehyde asthma - Rare or overlooked? Journal of Allergy and Clinical Immunology 75(1): 91-99. (1985).

Nunn, A.J., Craigen, A.A., Darbyshire, J.H., Venables, K.M. and Newman-Taylor, A.J.: Six year follow up of lung function in men occupationally exposed to formaldehyde. British Journal of Industrial Medicine 47: 747-752. (1990).

Pazdrak, K., Górski, P., Krakowiak, A. and Ruta, U.: Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. International Archives of Occupational and Environmental Health 64: 515-519. (1993).

Pross, H.F., Day, J.H., Clark, R.H. and Lees, R.E.M.: Immunologic studies of subjects with asthma exposed to formaldehyde and urea-formaldehyde foam insulation (UFFI) off products. Journal of Allergy and Clinical Immunology 79(5): 797-810. (1987).

Reed, C.R. and Frigas, E. (1985). Does formaldehyde cause allergic respiratory disease? Indoor Air and Human Health, Lewis Publishers Inc.

Rusch, G.M., Clary, J.J., Rinehart, W.E. and Bolte, H.F.: A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. Toxicology and Applied Pharmacology 68: 329-343. (1983).

Sauder, L.R., Chatham, M.D., Green, D.J. and Kulle, T.J.: Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers. Journal of Occupational Medicine 28(6): 420-424. (1986).

Sauder, L.R., Green, D.J., Chatham, M.D. and Kulle, T.J.: Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde. Toxicology and Industrial Health 3(4): 569-578. (1987).

Schachter, E.N., Witek, T.J., Brody, D.J., Tosun, T., Beck, G.J. and Leaderer, B.P.: A study of respiratory effects from exposure to 2.0 ppm formaldehyde in occupationnaly exposed workers. Environmental Research 44: 188-205. (1987).

Schachter, E.N., Witek, T.J., Tosun, T. and Beck, G.J.: A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. Archives of Environmental Health 41(4): 229-239. (1986).

Stayner, L., Smith, A.B., Reeve, G., Blade, L., Elliot, L., Keenlyside, R. and Halperin, W.: Proportionate mortality study of workers in the garment industry exposed to formaldehyde. American Journal of Industrial Medicine 7: 229-240. (1985a).

Stayner, L., Smith, A.B., Reeve, G., Blade, L., Elliot, L., Keenlyside, R. and Halperin, W.: Letter to the editor : Proportionate mortality study of workers in the garment industry exposed to formaldehyde. American Journal of Industrial Medicine 8: 75-76. (1985b).

Stayner, L.T., Elliot, L., Blade, L., Keenlyside, R. and Halperin, W.: A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formladehyde in the garment industry. American Journal of Industrial Medicine 13: 667-681. (1988).

Swiecichowski, A.L., Long, K.J., Miller, M.L. and Leikauf, G.D.: Formaldehyde-induced airway hyperreactivity *in vivo* and *ex vivo* in Guinea pigs. Environmental Research 61: 185-199. (1993).

Ward, J.B., Hokanson, J.A., Smith, E.R., Chang, L.W., Pereira, M.A., Whorton, E.B. and Legator, M.S.: Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. Mutation Research 130(6): 417-424. (1984).

Witek, T.J., Schachter, E.N., Tosun, T. and Leaderer, B.P.: An evalutation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: Lung function, symptoms, and airway reactivity. Archives of Environmental Health 42(4): 230-237. (1987).

Witek, T.J., Schachter, N., Tosun, T., Leaderer, B.P. and Beck, G.J.: Controlled human studies on the pulmonary effects of indoor air pollution: Experience with sulfur dioxide and formaldehyde. Environment International 12: 129-135. (1986).

Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Wilmer, J.W.G.M., Flake, H.E. and Feron, V.J.: Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. Journal of Applied Toxicology 7(1): 43-49. (1987).

Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer, A., Bruijntjes, J.P., Zwart, A. and Feron, V.J.: Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. Journal of Applied Toxicology 9(1): 39-46. (1989).

Zwart, A., Woutersen, R.A., Wilmer, J.W.G.M. and Feron, V.J.: Cytotoxicity and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. Toxicology 51: 87-99. (1988).

Appendice 2 : La relation entre l'exposition au formaldéhyde et le cancer des voies respiratoires supérieures chez l'humain (extrait du travail dirigé, Sandra Fradet)

Analyse des Études de Type Cas- Témoins

18 études de type cas-témoins ont été sélectionnées et analysées. Un résumé de chaque étude ainsi que les commentaires correspondants sont présentés au tableau 1.

Tableau 1 . Présentation et analyse des études de type cas-témoins.

OR = rapport des cotes, IC = intervalle de confiance

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Brinton *et al.*, 1984	**Sinus et fosses nasales**	- Exposition au formaldéhyde	OR 0.35 (0.1-1.8)	• Manque de puissance peu de cas et surtout proportion faible d'exposés au formaldéhyde • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Entrevues effectuées par téléphone. Aucune mesure directe ni aucune mention des concentrations. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. Cependant, moins important pour le groupe témoin hospitalisé. • Participation moyenne (83% chez les cas et 78% chez les témoins). • Environ 35% des entrevues ont été effectuées directement avec le sujet, le restant des entrevues est effectué par un proche parent. • Cas incidents proviennent de 4 hôpitaux américains. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé une analyse multi variante utilisant un modèle de probabilité logistique afin de contrôler simultanément une variété de variables confondantes potentielles. Les auteurs ont récolté de l'information sur plusieurs facteurs de confusion possibles ainsi que plusieurs autres substances chimiques.

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Olsen *et al.*, 1984	**Sinus et fosses nasales**	- Exp. (homme) **- Exp. (femme)** - Exp. (homme) sans exp. Aux sciures fines - Exp. (homme) avec exp. Aux sciures fines	OR=2.8 (1.8-4.3)* OR=2.8 (0.5-14.3) OR=1.8 (0.7-4.9) OR=3.5 (2.2-5.6)*	• Manque de puissance: peu de cas et surtout proportion faible d'exposés au formaldéhyde. La plupart des exposés au FM sont également exposés à la sciure fine. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. En effet, trois hygiénistes industriels ont classifié la probabilité d'exposition d'après l'info disponible dans le fond supplémentaire de pension danois. Tous les employés du pays s'y trouvent avec plusieurs infos sur l'emploi depuis 1964. Biais de mémoire et de sélection fortement réduits. Aucune mesure directe. • Cas incidents proviennent du registre des cancers du Danemark. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont stratifié pour l'exposition aux sciures fines afin de considérer son possible effet confondant. Pas d'information était disponible sur l'usage de la cigarette et l'al- ol.
	Nasopharynx	- Exp. (homme) - Exp. (femme)	OR=0.7 (0.3-1.7) OR=2.6 (0.3-21.9)	
Vaughan *et al.*, 1986	**Oropharynx et hypopharynx**	- Haut niveau d'exposition. (aucune valeur disponible). - Exp. Plus de 10 ans - Cote d'exp. plus de 20	OR = 0.6 (0.1-2.7) OR =1.3 (0.7-2.5) OR = 1.5 (0.7-3.0)	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Matrice d'exp. utilisée. Aucune concentration disponible. • La moitié des entrevues ont été effectuées par un proche parent pour les cas mais pas pour les témoins. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. • Cas incidents proviennent du Cancer surveillance system, SEER, état de Washington. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique multiple afin de tester une variété de variables confondantes potentielles et d'ajuster l'estimation du risque au besoin. Les auteurs ont récolté de l'information sur plusieurs facteurs de confusion possibles (cigarette, alcool, classe sociale) ainsi que sur l'histoire résidentielle et professionnelle.
	Nasopharynx	- Moyen ou haut niveau d'exp. (aucune valeur disp) - Exp. Plus de 10 ans - Cote d'exp. plus de 20	OR = 1.4 (0.4-4.7) OR = 1.6 (0.4-5.8) OR = 2.1 (0.6-7.8)	
	Sinus et fosses nasales	- Moyen ou haut niveau d'exp. (aucune valeur disp) - Exp. Plus de 10 ans - Cote d'exp. plus de 20	OR = 0.3 (0.0-1.3) OR = 0.4 (0.1-1.9) OR = 0.3 (0.0-2.3)	

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Hayes *et al.*, 1986	Sinus paranasal et fosses nasales	- Exp. (évaluation A)	OR=2.5 (1.5-4.3)♣ *	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde. Intervalle de confiance de 95% aurait été plus approprié.
		- Exp. (évaluation B)	OR=1.9 (1.2-3.0)♣ *	
		- Exp. (éval. A) limitée aux niveaux bas de sciure fine	OR=2.5 (1.2-5.0)♣ *	• Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Deux hygiénistes industriels ont classifié indépendamment (A et B) la probabilité et le niveau d'exposition d'après l'info disponible à la suite des entrevues. Les deux évaluations diffèrent parfois considérablement. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue.
		- Exp. (éval. B) limitée aux niveaux bas de sciure fine	OR=1.6 (0.9-2.8)♣	
		- Exp. (éval. A) limitée aux niveaux bas de sciure fine (carcinome spinocellulaire)	OR=3.0 (1.3-6.4)♣ *	• Participation moyenne (78% chez les cas et 75% chez les témoins). Participation de 64% seulement chez les cas et témoins décédés.
		- Exp. (éval. B) limitée aux niveaux bas de sciure fine (carcinome spinocellulaire)	OR=1.9 (1.0-3.6)♣	• 10% des entrevues ont été effectuées par téléphone chez les témoins mais pas chez les cas.
				• Cas incidents proviennent de 6 institutions dans les Pays-bas.
				• Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont stratifié pour l'exposition aux sciures fines. D'après les auteurs, il est extrêmement difficile d'évaluer indépendamment l'exposition au formaldéhyde par rapport à l'exposition aux sciures fines. Également, toujours d'après les auteurs, d'autres expositions confondantes peuvent avoir été présentes.

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Olsen and Asnaes, 1986	Sinus paranasal et fosses nasales (carcinome spinocellulaire)	- Exposition FM (ajustement normal pour la sciure fine) - Exposition FM (ajustement restrictif pour la sciure fine)	OR=2.3 (0.9-5.8) OR=2.5 (0.9-6.8)	• Manque de puissance: peu de cas et surtout proportion faible d'exposés au formaldéhyde. La plupart des exposés au formaldéhyde sont également exposés à la sciure fine. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Trois hygiénistes industriels ont classifié la probabilité d'exposition d'après l'info disponible dans le fond supplémentaire de pension danois. Tous les employés du pays s'y trouvent avec plusieurs infos sur l'emploi depuis 1964. Biais de mémoire et de sélection fortement réduits. Aucune mesure directe. • Cas incidents proviennent du registre des cancers du Danemark. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont stratifié pour l'exposition aux sciures fines afin de considérer le possible effet confondant. Pas d'information était disponible sur l'usage de la cigarette et l'alcool.
	Sinus paranasal et fosses nasales (adénocarcinome)	- Exposition FM (ajustement normal pour la sciure fine) - Exposition FM (ajustement restrictif pour la sciure fine)	OR=2.2 (0.7-7.2) OR=2.3 (0.4-12.0)	
	Nasopharynx		Aucune association entre l'exposition au FM et le cancer du nasopharynx (aucun résultat présenté).	
Roush *et al.*, 1987	Nasopharynx	- Exposition probable à de hauts niveaux (>1 ppm) plus de 20 ans précédant le décès. - Exposition probable à de hauts niveaux (>1 ppm) plus de 20 ans précédant le décès, et morts à plus de 68 ans.	OR = 2.3 (0.9-6.0) bilatéral, P= 0.1 OR = 4.0 (1.3-12)* Bilatéral, P= 015	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Un hygiéniste industriel a classifié la probabilité et le niveau d'exposition d'après l'info disponible dans les certificats de décès et l'annuaire Price & Lee de la ville. • Cas incidents proviennent du registre des tumeurs du Connecticut. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin d'estimer le risque en contrôlant pour l'âge au décès, l'année du décès et la disponibilité de l'information reliée au travail. Les auteurs n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (sciures fines, cigarette, alcool, nourriture, classe sociale).
	Sinus et fosses nasales	- Exposition probable à de hauts niveaux (>1 ppm) plus de 20 ans précédant le décès.	OR = 1.5 (0.6-3.9)	

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Partanen *et al.*, 1990	Tout cancer des voies respiratoires	- Exp. cumulative ≥ 3 ppm-mois	OR= 1.11 (0.40-3.11)	• Manque de puissance: très peu de cas. La plupart des cancers des voies respiratoires sont des cancers du poumon. Il y a très peu de cancers des voies respiratoires supérieures et ils sont regroupés.
		- Exp. répétée à plus de 2 ppm	OR= 0.22 (0.03-1.48)	
		- Exp. > de 2 ppm	OR = 0.97 (0.16-5.85) ♣	• Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Matrice d'exp. utilisée. Les cas et témoins proviennent d'une étude de cohorte, pour laquelle l'exposition avait déjà été caractérisée. Il est probable que la classification soit supérieure qu'une classification par questionnaire. Classification non différentielle.
		- Exp. plus de 5 ans	OR = 1.53 (0.63-3.67) ♣	
		- Exp. cumulative > 5 ppm-année	OR = 0.45 (0.11-1.88) ♣	• L'exposition cumulative n'est pas très utile. La sévérité des dommages semble être liée davantage à la concentration de formaldéhyde présente dans l'air plutôt qu'à l'exposition cumulative. En effet, il n'est pas évident que le risque d'être exposé à 2 ppm pendant 2 ans est le même que celui d'être exposé à 0.2 ppm pendant 20 ans.
	Voies respiratoires supérieures	- Exp. cumulative ≥ 3 ppm-mois (non ajusté pour la cigarette)	OR = 2.38 (0.43- 13.2) ♣	• Proportion différente de personnes décédées chez les cas (90%) et les témoins (33%). Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. • Cas incidents proviennent du registre de cancer finlandais, à partir d'une étude de cohorte. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique conditionnelle afin d'estimer le risque en contrôlant pour la cigarette et/ou le statut vital. Les auteurs n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (sciures fines, alcool, nourriture, classe sociale). • Aucune relation dose-réponse n'a été observée. On retrouve souvent une relation inverse.

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Merletti *et al.*, 1991	Cavité buccale et oropharynx	- Exposition FM - Exposition FM probable ou définie	OR: 1.6 (0.9-2.8) OR: 1.8 (0.6-5.5)	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Matrice d'exp. utilisée évaluant la probabilité et le niveau d'exposition. Aucune mesure directe. Aucune concentration précise disponible. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. • Participation différente entre cas et témoins (environ 83% chez les cas et 57% les témoins). • Cas incidents proviennent de la ville de Turin, Italie. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont estimé le risque en contrôlant pour l'âge, l'éducation, la région de naissance, la cigarette et la consommation d'alcool. • Quand les sujets exposés au formaldéhyde ont été étudiés en détail, aucune relation dose-réponse n'a été observée. Également, aucune relation n'a été observée entre la durée d'exposition et le risque de cancer.
Wortley *et al.*, 1992	Larynx	- Pic d'exp. faible - Pic d'exp. moyen - Pic d'exp. élevé - Durée d'exp. ≥ 10 ans - Cote d'exp. plus de 20 - Niveau d'exp. moyen ou élevé pour 10 ans ou plus - Niveau d'exp. élevé pour 10 ans ou plus	OR= 1.0 (0.6-1.7) OR= 1.0 (0.4-2.1) OR= 2.0 (0.2-19.5) OR=1.3 (0.6-3.1) OR= 1.3 (0.5-3.3) OR= 4.2 (0.9-19.1) OR= 4.3 (1.0-18.7)	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Matrice d'exp. utilisée. Aucune mesure directe. Aucune concentration précise disponible. • 17% des entrevues ont été effectuées par un proche parent pour les cas mais pas pour les témoins. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. • Participation moyenne (environ 80% chez les cas et les témoins). • Cas incidents proviennent du Cancer surveillance system, SEER, état de Washington. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin d'estimer le risque en contrôlant pour l'âge, l'éducation, la cigarette et l'alcool. Des ajustements pour le sexe n'ont pas changé significativement les estimations.

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Luce *et al.*, 1993	Sinus paranasal et fosses nasales (carcinome spinocellulaire)	- Niveau moyen ≤ 2	OR= 0.70 (0.28-1.73)	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde. La plupart des exposés au formaldéhyde sont également exposés à la sciure fine. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Un hygiéniste industriel a classifié la probabilité, la fréquence et le niveau d'exposition d'après l'info disponible à la suite des entrevues. Aucune mesure directe. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. Cependant, moins important pour le premier groupe de témoins étant donné qu'ils sont eux aussi malades. • L'exposition cumulative n'est pas très utile. La sévérité des dommages semble être liée davantage à la concentration de formaldéhyde présente dans l'air plutôt qu'à l'exposition cumulative. • Participation faible et différente (68% chez les cas, 95% chez les témoins hospitalisés et 83% chez les témoins provenant des connaissances des cas). • Cas incidents proviennent de 27 hôpitaux en France. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin d'estimer le risque en contrôlant pour l'âge et le sexe. Les autres facteurs confondants potentiels ont été examinés et inclus dans le modèle si nécessaire.
		- Niveau moyen > 2	OR= 1.32 (0.54-3.24)	
		- Durée d'exp. ≤ 20 ans	OR= 1.09 (0.48-2.50)	
		- Durée d'exp. > 20 ans	OR=0.76 (0.29-2.01)	
		- Exp. Cumul. ≤ 30	OR= 1.26 (0.54-2.94)	
		- Exp. Cumul. > 30	OR= 0.68 (0.27-1.75)	
	Sinus paranasal et fosses nasales (adénocarcinome, chez homme avec exp. moy. ou élevée aux sciures fines)	- Niveau moyen ≤ 2	OR=4.15(0.96-17.84)	
		- Niveau moyen > 2	OR= 5.33 (1.28-22.20)*	
		- Durée d'exp. ≤ 20 ans	OR=1.03 (0.18-5.77)	
		- Durée d'exp. > 20 ans	OR= 6.86 (1.69-27.80)*	
		- Exp. Cumul. ≤ 30	OR=1.13 (0.19-6.90)	
		- Exp. Cumul. 30 - 60	OR=2.66(0.38-18.70)	
		- Exp. Cumul. > 60	OR= 6.91 (1.69-28.23)*	

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
West *et al.*, 1993	Nasopharynx	- Exposition pendant < que 15 ans.	OR = 2.7 (1.1-6.6)*	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde.
		- Exposition pendant > que 15 ans.	OR=1.2 (0.48-3.2)	• Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Un hygiéniste industriel a classifié la probabilité d'exposition d'après l'info disponible à la suite des entrevues. Aucune concentration disponible. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue.
		- < que 25 ans depuis la première exposition.	OR=1.3 (0.55-3.2)	
		- > que 25 ans depuis la première exposition.	OR = 2.9 (1.1-7.6)*	• Cas incidents proviennent de l'hôpital général des Philippines.
		- < que 25 ans à la première exposition.	OR = 2.7 (1.1-6.6)*	• Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique conditionnelle afin d'ajuster l'estimation du risque en contrôlant pour différents facteurs de confusion potentiels.
		- > que 25 ans à la première exposition.	OR=1.2 (0.47-3.3)	
Gustavsson *et al.*, 1998	Cavité buccale (carcinome spinocellulaire)	- Exposition versus pas d'histoire d'exposition	OR=1.28 (0.64-2.54)	• Manque de puissance: peu de cas et surtout proportion faible d'exposés au formaldéhyde. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Un hygiéniste industriel a classifié la probabilité et l'intensité d'exposition d'après l'info disponible à la suite des entrevues. Aucune concentration disponible. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. • Participation relativement bonne mais légèrement différente (90% chez les cas et 85% chez les témoins). • La plupart des cas ont été interrogé à l'hôpital; les témoins à la maison. • Cas incidents proviennent de 2 régions de Suède. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin d'estimer le risque en contrôlant pour l'âge, la région géographique, la cigarette et l'alcool. Il est possible qu'une autre exposition professionnelle puisse contribuer à l'augmentation de l'incidence de cancer.
	Pharynx (carcinome spinocellulaire)	- Exposition versus pas d'histoire d'exposition	OR=1.01 (0.49-2.07)	
	Larynx (carcinome spinocellulaire)	- Exposition versus pas d'histoire d'exposition	OR=1.45 (0.83-2.51)	

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
't Mannetje *et al.*, 1999	Sinus et fosses nasales	- Exposition (femmes) - Exposition (hommes) -FM et adénocarcinome - FM et carcinome spinocellulaire	OR= 0.83 (0.41-1.69) OR= 1.66 (1.27-2.17)* OR= 3.30 (1.98-5.49)* OR= 1.27 (0.92-1.74)	• Puissance acceptable. Étude qui incorpore les données de 8 études cas-témoins. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Évaluation de l'exposition est différente parmi les études. Entrevues faites dans chacune des études. Matrice d'exp. utilisée a été développée par 2 des auteurs de l'étude. Aucune mesure directe. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. • Cas et témoins proviennent de 8 études cas-témoins dans 5 pays différents. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin d'estimer le risque en contrôlant pour l'âge, le sexe, l'étude, la cigarette, ainsi que pour le reste des expositions étudiées. D'après les auteurs, la majorité des personnes exposées au formaldéhyde sont également exposées aux sciures fines, il est donc difficile d'évaluer séparément le formaldéhyde. • Mêmes faiblesses que les études pris séparément. Une grande proportion de cas provient d'une seule étude, celle de la France. Les résultats de cette étude influencent donc grandement les résultats de l'étude combinée.

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Vaughan *et al.*, 2000	Nasopharynx	- Exp. max <0.1 ppm	OR = 1.4 (0.8-2.4)	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde. Niveau faible d'exposition.
		- Exp. max 0.1-0.5 ppm	OR = 0.9 (0.4-2.3)	• Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Des hygiénistes industriels ont classifié la probabilité et le niveau d'exposition d'après l'info disponible à la suite des entrevues. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue.
		- Exp. max > 0.5 ppm	OR = 1.6 (0.3-7.1)	
		- Durée d'exp. 1-5 ans	OR = 0.8 (0.4-1.6)	
		- Durée d'exp. 6-17 ans	OR = 1.6 (0.7-3.4)	
		- Durée d'exp. ≥ 18 ans	OR = 2.1 (1.0-4.5)	• L'exposition cumulative n'est pas très utile. La sévérité des dommages semble être liée davantage à la concentration de formaldéhyde présente dans l'air plutôt qu'à l'exposition cumulative.
		- Exp. Cumulative: 0.05-0.4 ppm-année	OR = 0.9 (0.4-2.0)	
		- Exp. Cumulative: > 0.4-1.10 ppm-année	OR = 1.8 (0.8-4.1)	• Proportion des entrevues faites par un proche parent est différente chez les cas et les témoins.
		- Exp. Cumulative: > 1.10 ppm-année	OR = 3.0 (1.3-6.6)*	• Cas incidents proviennent du Cancer surveillance system, SEER, dans 5 populations.
				• Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin de tester une variété de variables confondantes potentielles et d'ajuster l'estimation du risque au besoin.
				• Le risque a augmenté avec la durée d'exposition et avec l'exposition cumulative, mais pas avec l'exposition maximale.

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Armstrong *et al.*, 2000	Nasopharynx	- Exposition versus pas d'histoire d'exposition	OR= 0.71 (0.34-1.43)	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Un hygiéniste industriel a classifié le niveau d'exposition d'après l'info disponible à la suite des entrevues. Aucune concentration disponible. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. • Participation de seulement 53% chez les cas comparativement à 90% chez les témoins. • Cas incidents et prévalents proviennent de 4 centres avec radiothérapie de la région de Selangor et le territoire fédéral. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin d'estimer le risque en contrôlant pour la cigarette et la diète. L'exposition aux scories fines n'a pas été contrôlée car, selon les auteurs, le OR était plus petit que 1.5 après ajustement pour la diète et la cigarette.

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Laforest *et al.*, 2000	Larynx (carcinome spinocellulaire)	- Exp. versus pas exp. - Prob. Exp. < 10 % - Prob. Exp. 10-50 % - Prob. Exp. > 50 % - Durée d'exp. < 7 ans - Durée d'exp. 7-20 ans - Durée d'exp. > 20 ans - Exp. Cumul. < 0.02 -Exp. Cumul. 0.02-0.09 - Exp. Cumul. > 0.09	OR =1.14 (0.76-1.70) OR =1.16 (0.73-1.86) OR =1.12 (0.55-2.30) OR =1.04 (0.44-2.47) OR =1.42 (0.75-2.68) OR =1.09 (0.62-1.96) OR =0.96 (0.52-1.76) OR =1.12 (0.62-2.01) OR =1.44 (0.79-2.63) OR =0.87 (0.44-1.67)	• Manque de puissance: peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Entrevues et matrice d'exp. utilisées. Aucune mesure directe. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. Cependant, moins important ici étant donné que les témoins sont eux aussi malades. • L'exposition cumulative n'est pas très utile. La sévérité des dommages semble être liée davantage à la concentration de formaldéhyde présente dans l'air plutôt qu'à l'exposition cumulative. • Cas incidents proviennent de 15 hôpitaux en France. • La période de recrutement diffère chez les cas (89-91) et les témoins (87-91).
	Hypo-pharynx (carcinome spinocellulaire)	- Exp. versus pas exp. - Prob. Exp. < 10 % - Prob. Exp. 10-50 % - Prob. Exp. > 50 % - Durée d'exp. < 7 ans - Durée d'exp. 7-20 ans - Durée d'exp. > 20 ans - Exp. Cumul. < 0.02 -Exp. Cumul. 0.02-0.09 - Exp. Cumul. > 0.09	OR =1.35 (0.86-2.14) OR =1.08 (0.62-1.88) OR =1.01 (0.44-2.31) OR=3.78(1.50-9.49)* OR =1.09 (0.50-2.38) OR =1.39 (0.74-2.62) OR =1.51 (0.78-2.92) OR =1.03 (0.51-2.07) OR =1.57 (0.81-3.06) OR =1.51 (0.74-3.10)	• Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin d'estimer le risque en contrôlant pour l'âge, la cigarette, l'alcool, et si nécessaire, pour d'autres occupations professionnelles. D'après les auteurs, il n'a pas été possible d'évaluer l'impact de certains cancérogènes connus ou suspectés du larynx et du pharynx, comme l'acide sulfurique et les hydrocarbures aromatiques polycycliques. • Quand les sujets avec une faible probabilité d'exposition étaient exclus, le risque a augmenté pour l'hypopharynx avec la durée d'exposition (p<0.04) et avec l'exposition cumulative (p<0.14).

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Hildesheim *et al.*, 2001	Nasopharynx	- Exp. versus pas exp.	OR=1.4 (0.93-2.2)	• Manque de puissance : peu de cas et proportion faible d'exposés au formaldéhyde.
		- Exp. versus pas exp. (EBV positifs seulement)	OR =2.7 (1.2-5.9)*	• Possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition. Un hygiéniste industriel a classifié la probabilité et le niveau d'exposition d'après l'info disponible à la suite des entrevues. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue.
		- Durée d'exp. ≤ 10 ans	OR =1.3 (0.69-2.3)	
		- Durée d'exp. > 10 ans	OR =1.6 (0.91-2.9)	
		- Exp. Cumulative < 25	OR =1.3 (0.70-2.4)	• L'exposition cumulative n'est pas très utile. La sévérité des dommages semble être liée davantage à la concentration de formaldéhyde présente dans l'air plutôt qu'à l'exposition cumulative.
		- Exp. Cumulative ≥ 25	OR =1.5 (0.88-2.7)	• Bonne participation (99% chez les cas et 87% chez les témoins).
		- < que 20 ans depuis la première exposition	OR =2.3 (0.95-5.8)	• Cas incidents proviennent de 2 hôpitaux à Taipei, Taiwan.
		- ≥ que 20 ans depuis la première exposition	OR =1.2 (0.76-2.0)	• Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin d'estimer l'association entre le formaldéhyde et le cancer étudié en contrôlant pour l'âge, le sexe et d'autres facteurs confondants potentiels.
		- < que 25 ans à la première exposition	OR =1.3 (0.80-2.0)	
		- ≥ que 25 ans à la première exposition	OR =3.4 (0.94-12)	• Aucune relation dose-réponse significative n'a été observée. Chez les EBV positifs, plusieurs critères semblent même avoir une relation inverse.

Étude	Types de cancer étudiés	Exposition au formaldéhyde	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ Significatif si *	Commentaires
Luce *et al.*, 2002	Sinus et fosses nasales (carcinome spinocellulaire)	- Exp. faible Homme	OR =1.2 (0.8-1.8)	• Puissance acceptable. • Possibilité d'une mauvaise classification de l'exp. Évaluation de l'exposition est différente parmi les études. Entrevues faites dans toutes les études. Matrice d'exp. utilisée développée par 4 des auteurs de l'étude. Biais de mémoire possible lors de l'entrevue. Des données d'hygiène industrielle ont permis d'élaborer des indices d'exposition semi quantitatives. • Cas et témoins proviennent de 12 études cas-témoins dans 7 pays différents. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression logistique afin d'estimer l'association entre le formaldéhyde et le cancer étudié en contrôlant pour l'âge, l'étude et le sexe. Les autres facteurs confondants potentiels ont été examinés et inclus dans le modèle si nécessaire. D'après les auteurs, peu de travailleurs sont exposés au formaldéhyde sans être exposés aux sciures fines. Un effet résiduel confondant des sciures fines être donc possible. • Mêmes faiblesses que les études pris séparément. Une grande proportion de cas provient d'une seule étude, celle de la France. Les résultats de cette étude influencent donc grandement les résultats de l'étude combinée.
		- Exp. moy. Homme	OR =1.1 (0.8-1.6)	
		- Exp. élevée Homme	OR =1.2 (0.8-1.8)	
		- Exp. faible Femme	OR =0.6 (0.2-1.4)	
		- Exp. moy. Femme	OR =1.3 (0.6-3.2)	
		- Exp. élevée Femme	OR =1.5 (0.6-3.8)	
	Sinus et fosses nasales (Adénocarcinome)	- Exp. faible Homme	OR =0.7 (0.3-1.9)	
		- Exp. moy. Homme	OR =2.4 (1.3-4.5)*	
		- Exp. élevée Homme	OR =3.0 (1.5-5.7)*	
		- Exp. faible Femme	OR =0.9 (0.2-4.1)	
		- Exp. moy. Femme	-	
		- Exp. élevée Femme	OR =6.2 (2.0-19.7)*	

Analyse des Études de Type Cohorte

12 études de type cohorte ont été sélectionnées et analysées. Un résumé de chaque étude ainsi que les commentaires correspondants sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 . Présentation et analyse des études de type cohorte

PMR = rapport proportionnel de mortalité, PCMR: rapport proportionnel de mortalité par cancer, SMR= rapport standardisé de mortalité, SPIR: rapport standardisé d'incidence proportionnelle, RR = risque relatif, IC = intervalle de confiance, sign = significatif.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign ($p \leq 0.05$) si * sign ($p \leq 0.01$) si**	Commentaires
Walrath and Fraumeni, 1983	Embaumeurs (État de New-York) D'après une étude de NIOSH, les employés sont exposés à plus de 3 ppm lors de l'embaument, lorsque la ventilation est faible, et entre 0.2 et 0.9 ppm lorsque la ventilation est adéquate. Un sondage dans 6 maisons funéraires révèle des niveaux entre 0.1 et 5.3 ppm, avec des niveaux moyens entre 0.25 et 1.4 ppm.	- Cavité buccale et pharynx (8) Embaumeurs (7) Embaumeurs et dir. Funéraires (1) - Nasopharynx (0) - Sinus et fosses nasales (0) - Larynx (2)	PMR: 113 PMR: 201 PMR: 28 0.5 attendus 3.4 attendus	• Manque de puissance. Peu de cas, résultats non significatifs. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Peu d'information sur les niveaux précis. Les mesures ont été effectuées après. Pas d'information sur la durée et la fréquence d'exposition. • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. • Avec la mesure du risque PMR, la fréquence relative des autres causes de décès peut modifier la mortalité proportionnelle du cancer auquel on s'intéresse. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont seulement contrôlé pour l'âge, la race et la période. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (cigarette, alcool, nourriture, classe sociale). Entre autres, d'après les auteurs, les embaumeurs étaient également exposés à des hydratants pour tissus, solutions antiseptiques, teinture et déodorants. Ils ne sont cependant pas exposés à la sciure fine.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign ($p \leq 0.05$) si * sign ($p \leq 0.01$) si**	Commentaires
Walrath and Fraumeni, 1984	Embaumeurs (État de Californie) D'après une étude de NIOSH, les employés sont exposés à plus de 3 ppm lors de l'embaument, lorsque la ventilation est faible, et entre 0.2 et 0.9 ppm lorsque la ventilation est adéquate. Un sondage dans 6 maisons funéraires révèle des niveaux entre 0.1 et 5.3 ppm, avec des niveaux moyens entre 0.25 et 1.4 ppm.	-Cavité buccale et pharynx (8) Exp. < 20 ans (5) Exp. ≥ 20 ans (3) - Nasopharynx (0) - Sinus et fosses nasales (0) - Larynx (2)	PMR: 131 PMR: 166 PMR: 97 0.6 attendus 2.6 attendus	• Manque de puissance. Peu de cas, résultats non significatifs. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Peu d'information sur les niveaux précis. Les mesures ont été effectuées après. Pas d'information sur la durée et la fréquence d'exposition. • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. • Avec la mesure du risque PMR, la fréquence relative des autres causes de décès peut modifier la mortalité proportionnelle du cancer auquel on s'intéresse. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont seulement contrôlé pour l'âge, la race et la période. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (cigarette, alcool, nourriture, classe sociale). Entres autres, d'après les auteurs, les embaumeurs étaient également exposés à des agents colorants et modifiants, à des anticoagulants, surfactants, déodorants et véhicules. Ils ne sont cependant pas exposés à la sciure fine.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign ($p \leq 0.05$) si * sign ($p \leq 0.01$) si**	Commentaires
Blair *et al.*, 1986	Travailleurs industriels masculins dans 10 industries américaines. 11% considérés non exposés, 12% exposés à moins de 0.1 ppm, 34% exposés à 0.1 - 0.5 ppm, 40% exposés à 0.5 - 2 ppm et 4% exposés à plus de 2 ppm.	-Cavité buccale et pharynx (18 exp.) 0 ppm-année (2) ≤0.5ppm-an. (10) 0.5-5.5ppm-an. (5) ≥ 5.5 ppm-an (4) -Larynx (12 exp.) 0 ppm-année (3) ≤0.5ppm-an. (6) 0.5-5.5ppm-an. (6) ≥ 5.5 ppm-an (1) - Nasopharynx (6) 0 ppm-année (1) ≤0.5 ppm-an. (2) 0.5-5.5ppm-an. (2) ≥ 5.5 ppm-an (2) - Oropharynx ≤ 0.5 ppm-an. (4) 0.5-5.5ppm-an. (1) - Hypopharynx 0 ppm-an. (1) ≤ 0.5ppm-an. (1) - Sinus et fosses nasales (2)	SMR: 96 (57-152) SMR: 89 (11-323) SMR:132 (63-242) SMR: 56 (18-131) SMR: 73 (20-186) SMR:142 (73-248) SMR:292 (60-853) SMR:180 (66-391) SMR:147 (54-320) SMR: 39 (1-218) SMR: 270 * SMR: 530 SMR: 271 SMR: 256 SMR: 433 SMR: 443 * SMR: 95 SMR: 594 SMR: 172 2.2 attendus	• Manque de puissance. Peu de cas, peu de résultats significatifs. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Quelques données de mesure directe étaient disponibles. La qualité et la quantité des mesures variaient selon les installations. Les hygiénistes des installations ont révisé les classifications. Par la suite, des mesures directes ont été effectuées afin de valider les données historiques. • L'exposition cumulative calculée en ppm-année n'est pas très utile. La sévérité des dommages semble être liée davantage à la concentration de formaldéhyde présente dans l'air plutôt qu'à l'exposition cumulative. • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. Des tests ont été effectués sur pratiquement toutes les causes possibles de décès dont plusieurs non biologiquement plausibles. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont contrôlé pour l'âge, le sexe, la race et la période. Ils ont stratifié par classe sociale pour une des analyses. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (sciures fines, cigarette, alcool, nourriture). • Aucune relation dose-réponse n'a été observée. On retrouve même souvent une relation inverse et un risque chez les non exposés.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign ($p \leq 0.05$) si * sign ($p \leq 0.01$) si**	Commentaires
Blair *et al.*, 1987	Travailleurs industriels masculins dans 10 industries américaines. Ré- analyse de Blair 1986 en contrôlant pour les particules.	- Nasopharynx (aussi exposés aux particules) 0 ppm-année (0) ≤0.5 ppm-an. (1) 0.5-5.5ppm-an. (2) ≥ 5.5 ppm-an (2) (non exposés aux particules) 0 ppm-année (1) ≤0.5 ppm-an. (1) 0.5-5.5ppm-an. (0) ≥ 5.5 ppm-an (0) - Oropharynx (aussi exposés aux particules) 0 ppm-année (0) ≤0.5 ppm-an. (3) 0.5-5.5ppm-an. (0) ≥ 5.5 ppm-an (0) (non exposés aux particules) 0 ppm-année (0) ≤0.5 ppm-an. (1) 0.5-5.5ppm-an. (1) ≥ 5.5 ppm-an (0)	0 attendus SMR: 192 SMR: 403 SMR: 746 SMR: 532 SMR: 416 0.3 attendus 0.2 attendus 0 attendus SMR: 457 0.7 attendus 0.4 attendus 0.2 attendus SMR: 354 SMR: 264 0.3 attendus	• Manque de puissance. Peu de cas, résultats non significatifs. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Quelques données de mesures directes étaient disponibles. La qualité et la quantité des mesures variaient selon les installations. Les hygiénistes des installations ont révisé les classifications. Par la suite, des mesures directes ont été effectuées afin de valider les données historiques. • L'exposition cumulative calculée en ppm-année n'est pas très utile. La sévérité des dommages semble être liée davantage à la concentration de formaldéhyde présente dans l'air plutôt qu'à l'exposition cumulative. • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont contrôlé pour l'âge, le sexe, la race et la période. Ils ont stratifié pour l'exposition ou l'absence d'exposition aux particules. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (cigarette, alcool, nourriture, classe sociale). • Aucune relation dose-réponse significative n'a été observée. On retrouve une augmentation du risque (non significative) en fonction de l'exposition cumulative au formaldéhyde en présence de particules. On retrouve même un risque (non significatif) chez les non exposés au formaldéhyde et aux particules.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign (p≤0.05) si * sign (p≤0.01) si**	Commentaires
Collins *et al.*, 1988	Travailleurs industriels masculins dans 10 industries américaines. Ré- analyse de Blair 1986 avec 5 années de plus de suivi. Stratification pour les particules. Analyse par durée d'emploi et par installation.	- Nasopharynx (part. présents) (5)	SMR: 388 *	• Manque de puissance. Peu de cas, peu de résultats significatifs. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Quelques données de mesures directes étaient disponibles. La qualité et la quantité des mesures variaient selon les installations. Les hygiénistes des installations ont révisé les classifications. Par la suite, des mesures directes ont été effectuées afin de valider les données historiques. • L'exposition cumulative calculée en ppm-année n'est pas très utile. La sévérité des dommages semble être liée davantage à la concentration de formaldéhyde présente dans l'air plutôt qu'à l'exposition cumulative. • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont contrôlé pour l'âge, le sexe, la race et la période. Ils ont stratifié pour l'exposition aux particules. Ils n'ont pas contrôlé des facteurs de confusion possibles (cigarette, alcool, nourriture, classe sociale). • Aucune relation dose-réponse significative n'a été observée. On retrouve un risque particulièrement élevé chez les travailleurs de l'installation 1 mais pas chez les travailleurs des autres installations (2-10). Le formaldéhyde n'est donc probablement pas le seul en cause. De plus, on observe un risque significatif chez les employés ayant travaillé moins de un an mais pas chez les employés à long terme. Les employés à court terme sont normalement exclus de l'analyse puisque leur exposition est souvent négligeable par rapport à l'exp. passée et future aux autres substances.
		0 ppm-année (2)	SMR: 215	
		≤0.5 ppm-an. (2)	SMR: 343	
		0.5-5.5ppm-an. (1)	SMR: 216	
		≥ 5.5 ppm-an (2)	SMR: 826 *	
		(part. présents, installation 1) (4)	SMR: 1026 **	
		0 ppm-année (0)	0.05 attendus	
		≤0.5 ppm-an. (2)	SMR: 1475 *	
		0.5-5.5ppm-an. (1)	SMR: 624	
		≥ 5.5 ppm-an (1)	SMR:1095	
		(part. présents, instal. 2-10) (4)	SMR: 111	
		Employés de moins de 1 an (3)	SMR: 517 *	
		Employés de plus de 1 an (3)	SMR: 218	

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign ($p \leq 0.05$) si * sign ($p \leq 0.01$) si**	Commentaires
Stayner *et al.*, 1988	Travailleurs de l'industrie du vêtement dans 3 instal. américaines De récentes mesures continues ont démontré que les employés sont exposés à des niveaux constants et faibles (moyenne: 0.15 ppm) pendant leur quart de travail. Les expositions antérieures, quoique non documentées, sont probablement supérieures dues à l'amélioration récente des systèmes.	- Cavité buccale et pharynx (6) -Cavité buccale(4) - Pharynx (2) - Cavité buccale, durée exp. ≥ 10 ans (3) - Nasopharynx (0) - Sinus et fosses nasales (0)	SMR: 155 (68-307) ♣ SMR: 343 (118-786) ♣ * SMR: 113 (20-359) ♣ SMR: 757 **	• Manque de puissance. Peu de cas, peu de résultats significatifs. Intervalles de confiance de 90% au lieu de 95%. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Absence de mesures directes historiques, seulement des mesures récentes. Exposition plutôt faible. • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (cigarette, alcool, nourriture, classe sociale). Ils ont échantillonné pour confirmer l'absence de phénol, solvants organiques de nettoyage et poussières nuisibles. D'après les auteurs, aucune autre exposition professionnelle à un cancérigène n'est connue pour ces travailleurs.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign ($p \leq 0.05$) si * sign ($p \leq 0.01$) si**	Commentaires
Hayes *et al.*, 1990	Travailleurs des services funéraires américains. D'après quelques mesures effectuées pour l'étude, les travailleurs sont exposés à 3.99 ppm lors de l'embaumement, lorsque la ventilation est faible, et à 0.98 ppm lorsque la ventilation est élevée. Des études chez les embaumeurs évaluent l'exposition moyenne à 1 ppm ou moins.	- Cavité buccale et pharynx (30) - Nasopharynx (4) - Sinus et fosses nasales (0) - Larynx (7)	PMR 120 (81-171) PMR 216 (59-554) 1.7 cas attendus PMR 64 (26-133)	• Manque de puissance. Peu de cas, résultats non significatifs. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Peu d'information sur les niveaux précis. Les mesures ont été effectuées après. Pas d'information sur la durée et la fréquence d'exposition. • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. • Avec la mesure du risque PMR, la fréquence relative des autres causes de décès peut modifier la mortalité proportionnelle du cancer auquel on s'intéresse. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont seulement contrôlé pour l'âge, la race, le sexe et la période. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (cigarette, alcool, nourriture, classe sociale). Entres autres, d'après les auteurs, les embaumeurs étaient également exposés à des poudres pour le séchage et durcissement, à des poussières, au phénol, méthyle alcool, glutaraldéhyde, fixateurs pour tissus ainsi qu'à du matériel biologique. Dans le passé, ils étaient exposés au mercure, arsenic et au zinc.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign ($p \leq 0.05$) si * sign ($p \leq 0.01$) si**	Commentaires
Gardner *et al.*, 1993	Travailleurs dans 6 industries chimiques britanniques. Catégories d'exp.: moins de 0.1 ppm, 0.1-0.5 ppm, 0.6-2 ppm et plus de 2 ppm. 35% de la cohorte engagée avant 1965 et 21% de la cohorte engagée après 1964 sont exposés à plus de 2 ppm.	- fosses nasales avant 1965 (1) après 1964 (0) - Pharynx avant 1965 (7) après 1964 (0) - Larynx avant 1965 (8) après 1964 (0) - Nasopharynx (0)	 SMR: 70 (2-390) 0.3 attendus SMR:147 (59-303) 1.1 attendus SMR:118 (51-232) 1.3 attendus 1.3 attendus	• Manque de puissance. Peu de cas, aucun résultat significatif. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Classification basée sur les titres d'emploi de chaque travailleur avant 1982. Absence de mesures directes avant 1970. Évaluation aussi basée sur les symptômes aigus d'irritation reportés chez les travailleurs. • Proportion élevée de travailleurs exposés à plus de 2 ppm. Cependant, peut-on vraiment avoir confiance en ce 35 et 21%, et en ce 2 ppm? • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont contrôlé pour l'âge, le sexe et la période. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (sciures fines, cigarette, alcool, nourriture, classe sociale). Entres autres, d'après les auteurs, les travailleurs pouvaient également être exposés à l'amiante, au bois net scandinave, à l'epichlorhydrin, au tris (2, 3-dibromopropyl) phosphate et aux pigments de chrome.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign ($p \leq 0.05$) si * sign ($p \leq 0.01$) si**	Commentaires
Hansen and Olsen, 1995	Travailleurs industriels masculins du Danemark. Compagnies utilisant ou produisant plus de 1 kg de formaldéhyde par employé par année. Employés stratifiés en deux catégories d'exp. : faible (cols blancs) et au dessus du niveau de fond (cols bleus). Aucun niveau d'exp. précis disponible.	- Cavité buccale et pharynx (23) - Nasopharynx (4) - Fosses nasales (13) - Larynx (32) - Fosses nasales. (exp. faible) (1) - Fosses nasales. (exp. supérieure sans exp. sciures fines) (9) - Fosses nasales. (exp. supérieure avec exp. sciures fines) (2)	SPIR: 1.1 (0.7-1.7) SPIR: 1.3 (0.3-3.2) SPIR: 2.3 (1.3-4.0)* SPIR: 0.9 (0.6-1.2) SPIR: 0.8 (0.02-4.4) SPIR: 3.0 (1.4-5.7)* SPIR: 5.0 (0.5-13.4)	• Manque de puissance. Peu de cas, résultats peu significatifs. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Aucune information sur les niveaux précis. Exposition évaluée selon la production annuelle et le type d'emploi disponible dans le fond supplémentaire de pension danois (depuis 1964 seulement). Exposition basée sur le plus long emploi tenu par l'employé. Misclassification non différentielle seulement. • Cancers identifiés dans le registre des cancers du Danemark. • Avec la mesure du risque SPIR, la fréquence relative des autres causes de décès peut modifier la mortalité proportionnelle du cancer auquel on s'intéresse. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont seulement contrôlé pour l'âge et la période. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (sciures fines, cigarette, alcool, nourriture, classe sociale).

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign (p≤0.05) si * sign (p≤0.01) si**	Commentaires
Andjelkovich *et al.*, 1995	Travailleurs d'une fonderie américaine. Les plus hauts niveaux d'exp. sont estimés à 2.6 ppm avant 1978, 1.8 ppm entre 1978-83 et 1.2 ppm depuis 1984. Exposition classifiée en 4 catégories: élevée (~1.5ppm), moyenne(~0.55ppm), faible (~0.05 ppm) et nulle.	- Cavité buccale et pharynx exposés FM (6) non exposés (5) exp. vs non-exp. exp. vs non-exp. exp. élevée (3e et 4e quartile) vs non-exp. - Larynx exposés FM (2) non exposés (1) exp. vs non-exp. - Sinus et fosses nasales (0) - Nasopharynx exposés (0) non exposés (1)	 SMR:131 (48-286) SMR:169 (54-395) Ratio directement ajusté: 70 RR: 0.59 (0.14-2.93) RR: 1.16 (0.20-6.51) SMR: 98 (11-353) SMR: 70 (1-391) Ratio directement ajusté: 150	• Manque de puissance. Peu de cas, pas de résultats significatifs. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Afin de déterminer les niveaux d'exposition, les données suivantes ont été utilisées: mesure d'échantillonnage, information technique de l'installation, connaissance des procédés de fonderie, sondage, description d'emploi et tâche effectuée. Ensuite, chaque emploi a été assigné à une catégorie d'exposition. • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. Les auteurs ont aussi comparé les exposés versus les travailleurs non exposés ce qui élimine l'effet du travail sain. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont seulement contrôlé pour l'âge, le sexe, la race et la période. Ils ont également obtenu de l'information sur l'usage de la cigarette pour 65% des exposés et 55% des non exposés. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (sciures fines, alcool, nourriture, classe sociale). D'après les auteurs, le rôle de la silice n'a pu être évalué adéquatement. Parmi les 6 cancers de cavité buccale et pharynx, 5 sont fumeurs et on n'a pas l'info. pour le 6e cas.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) IC 90% si ♣ sign ($p \leq 0.05$) si * sign ($p \leq 0.01$) si**	Commentaires
Marsh *et al.*, 1996	Travailleurs industriels masculins dans une industrie américaine (installation 1 de Blair 1986). Mesures sporadiques entre 1965 et 1987 pour 42 titres d'emploi. Le plus haut TWA (exp. moyenne 8 heures) a été 2.8 ppm en 1972. Seulement 12 mesures supérieures à un TWA de 1 ppm. Au total, 9.5% des employés à court terme et 32.3% des employés à long terme sont exposés à des niveaux supérieurs à 0.7 ppm.	-Cavité buccale(6)	SMR: 131	• Manque de puissance. Peu de cas, peu de résultats significatifs. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Estimation basée sur quelques données sporadiques de mesure directe disponible, la description des emplois, en plus des descriptions verbales des emplois et tâches par le personnel de l'installation et l'hygiéniste industriel. • Cancers identifiés principalement dans les certificats de décès. • Effet du travail sain possible étant donné que la comparaison est faite avec la population en générale. Les travailleurs sont normalement plus en santé que la population en générale. 3 populations différentes ont été utilisées comme comparaison (US, Connecticut et comté). • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. En fait, les auteurs ont contrôlé pour l'âge, le sexe, la race et la période. Ils n'ont pas contrôlé plusieurs facteurs de confusion possibles (scuires fines, cigarette, alcool, nourriture, classe sociale). • Les employés à court terme sont souvent exclus de l'analyse puisque leur exposition est souvent négligeable par rapport à l'exposition passée et future aux autres substances. • Tous les cancers du nasopharynx et la majorité des cancers de la cavité buccale et pharynx se retrouvent parmi les employés engagés entre 1947 et 1956. Le formaldéhyde n'est probablement pas le seul en cause. Il est à noter que 45% des employés à long terme, engagés entre 1947-56, sont exposés à des niveaux supérieurs à 0.7 ppm, soit une proportion plus élevée que chez les employés engagés dans une autre période.
		- Cavité buccale et pharynx		
		court terme (10)	SMR: 164	
		long terme (5)	SMR: 91	
		court terme et engagé entre 1947-56 (9)	SMR: 229 *	
		long terme et engagé entre 1947-56. (3)	SMR: 102	
		- Oropharynx (2)	SMR: 184	
		- Nasopharynx (4)	SMR: 533 *	
		court terme (2)	SMR: 515	
		long terme (2)	SMR: 596	
		court terme et engagé entre 1947-56. (2)	SMR: 768	
		long terme et engagé entre 1947-56. (2)	SMR: 1049 *	
		- Hypopharynx (1)	SMR: 141	
		- Sinus et fosses nasales (2)	SMR: 381	
		- Larynx (6)	SMR: 147	

Analyse des Études de Type Méta Analyse

3 études de type méta analyse ont été sélectionnées et analysées. Un résumé de chaque étude ainsi que les commentaires correspondants sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 . Présentation et analyse des études de type méta analyse

RR: risque relatif, mRR: méta risque relatif, IC: intervalle de confiance, sign = significatif

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) Sign ($p \leq 0.05$) si *	Commentaires
Blair *et al.*, 1990	Méta analyse de plus de 30 études de type cas-témoins et cohorte portant sur des travailleurs industriels et professionnels dans 8 différents pays. Professionnels: une exposition moyenne sur 8 heures (TWA) de 0.3 à 1.3 ppm a été reportée durant l'embaumement. De récentes évaluations ont trouvé un TWA de 0.8 à 2.9 ppm. Un TWA de 0.02 à 5.87 ppm a été reporté pour les anatomistes. Industriels: Les niveaux varient entre les différentes études et ont généralement été reportés. Plus que 5.5 ppm-année est considéré comme étant un niveau élevé d'exposition. Moins que 5.5 ppm-année est donc considéré comme une exposition faible.	- Cavité buccale et pharynx professionnels(51) industriels (92) - Nasopharynx professionnels (4) industriels (31) niveau et durée faibles (30) niveau et durée élevés (13) - Sinus et fosses nasales professionnels (1) industriels (60) niveau et durée faibles (38) niveau et durée élevés (30)	RR: 1.0 RR: 1.0 RR: 2.2 RR: 1.2 RR: 1.1 RR: 2.1 * RR: 0.4 RR: 1.1 RR: 0.8 RR: 1.1	• Puissance acceptable. Peu de résultats significatifs mais ce n'est pas dû à un manque de puissance mais plutôt à l'absence de risque. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Évaluation de l'exposition est différente parmi les études. Si la classification est biaisée dans la plupart des études, ce sera le cas pour la méta analyse. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Peu de facteurs ont été contrôlés. Les facteurs contrôlés varient entre les différentes études. • Mêmes faiblesses que les études pris séparément. Les résultats d'une grande étude peuvent influencer grandement les résultats de l'étude combinée. • On retrouve une relation dose-reponse significative pour le cancer du nasopharynx.

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) Sign ($p \leq 0.05$) si *	Commentaires
Partanen, 1993	Méta analyse de plus de 30 études de type cas-témoins et cohorte portant sur des travailleurs industriels et professionnels. Mêmes études que Blair 1990 avec quelques mises à jour	- Sinus et fosses nasales		• Puissance acceptable • Mauvaise classification de l'exposition possible. Evaluation de l'exposition est différente parmi les études. Si la classification est biaisée dans la plupart des études, ce sera le cas pour la méta analyse • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Peu de facteurs ont été contrôlés. Les facteurs contrôlés varient entre les différentes études. • RR calculés avec la régression poisson. Les auteurs ont également utilisé Log-Gauss (résultats similaires). • Mêmes faiblesses que les études pris séparément. Les résultats d'une grande étude peuvent influencer grandement les résultats de l'étude combinée. • On retrouve un risque significatif pour le cancer du nasopharynx et des sinus et fosses nasales parmi les travailleurs fortement exposés.
		Exposition (93)	RR 1.19 (0.96-1.46)	
		Exp. Faible à moyenne (33)	RR 1.09 (0.74-1.55)	
		Exp. elevée (36)	RR 1.75 (1.21-2.43)*	
		- Nasopharynx		
		Exposition (36)	RR 1.74 (1.21-2.41)*	
		Exp. Faible à moyenne (23)	RR 1.44 (0.91-2.16)	
		Exp. élevée (11)	RR 2.59 (1.29-5.36)*	
		- Autres sites de la cavité buccale et pharynx		
		Exposition (69)	RR 1.22 (0.95-1.54)	
		Exp. Faible à moyenne (52)	RR 1.08 (0.80-1.42)	
		Exp. elevée (23)	RR 1.16 (0.74-1.75)	

Étude	Population et niveaux d'exposition	Types de cancer étudiés (nombre de cas)	Résultats (IC 95%) Sign ($p \leq 0.05$) si *	Commentaires
Collins *et al.*, 1997	Méta analyse de 47 études de type cas-témoins et cohorte portant sur des travailleurs industriels et professionnels. Mêmes études que Blair 1990 avec plusieurs mises à jour. Études de type cohorte: Les travailleurs industriels dans la production et manufacture de formaldéhyde avaient un TWA entre 0.1 et 3.4 ppm de 1977 à 1988. Pour ceux de l'industrie du vêtement, ils avaient un TWA entre 0.1 et 1.9 ppm. Les employés de fonderie avaient un TWA entre 0.3 et 2.8 ppm tandis que les embaumeurs avaient un TWA entre 0.3 et 2.6 ppm. Finalement, les spécialistes médicaux avaient un TWA entre 0.1 et 1.1 ppm. Études de type cas-témoins: L'évaluation de l'exposition est plus incertaine pour ce type d'étude. Les auteurs ont réévalué l'exposition et ont évalué qu'aucun emploi n'était susceptible d'avoir une concentration moyenne de plus de 2 ppm. 4 des 26 emplois avaient une exposition moyenne entre 1 et 2 ppm. Tous les autres emplois avaient une exposition inférieure de même qu'une faible prévalence. En général, les niveaux d'exposition sont considérablement plus faibles dans les études cas-témoins que les expositions retrouvées dans les études de cohorte.	- Sinus et fosses nasales tout type (939) cohorte (3) cas-témoins (933) Etats-Unis (351) (faible sciure fine) Europe (582) (sciure fine) - Nasopharynx tout type (455) cohorte (10) cas-témoins (445)	 MRR: 1.0 (1.0-1.1) MRR: 0.3 (0.1-0.9)* MRR: 1.8 (1.4-2.3)* MRR: 1.0 (0.7-1.5) MRR: 2.9 (2.2-4.0)* MRR: 1.3 (1.2-1.5)* MRR: 1.6 (0.8-3.0) MRR: 1.3 (0.9-2.1)	• Puissance intéressante. • Mauvaise classification de l'exposition possible. Évaluation de l'exposition est différente parmi les études. Si la classification est biaisée dans la plupart des études, ce sera le cas pour la méta analyse. • Possibilité qu'un autre facteur non contrôlé puisse contribuer au risque observé. Peu de facteurs ont été contrôlés. Les facteurs contrôlés varient entre les différentes études. • Mêmes faiblesses que les études pris séparément. Les résultats d'une grande étude peuvent influencer grandement les résultats de l'étude combinée. • Les auteurs ont stratifié par type d'étude, ce qui est intéressant particulièrement pour le cancer des sinus et fosses nasales, où l'on retrouve deux conclusions opposées pour les 2 types d'études. Les deux conclusions sont d'ailleurs significatives. Il est à noter que le risque est observé pour les études cas-témoins où l'exposition est considérée la plus faible. • Il y a également une différence considérable entre les études aux Etats-Unis et celles en Europe, possiblement due à la sciure fine. • On retrouve un risque significatif pour le cancer du nasopharynx lorsque l'on combine les deux types d'études. Les résultats sont semblables pour les 2 types d'études.

RÉFÉRENCES

Andjelkovich, D.A., Janszen, D.B., Brown, M.H. and Miller, F.J.: Mortality of iron foundry workers: IV. analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. JOEM 37(7): 826-837. (1995).

Armstrong, R.W., Imrey, P.B., Lye, M.S., Armstrong, M.J., Yu, M.C. and Sani, S.: Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. International Journal of Epidemiology 29(6): 991-998. (2000).

Blair, A., Saracci, R., Stewart, P., Hayes, R.B. and Shy, C.: Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 16(6): 381-393. (1990).

Blair, A., Stewart, P.A., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F., Jr., Walrath, J., O'Berg, M. and Gaffey, W.: Cancers of the nasopharynx and oropharynx and formaldehyde exposure. J Natl Cancer Inst 78(1): 191-193. (1987).

Blair, A.E., Stewart, P.A., O'Berg, M., Gaffey, W., Walrath, J., Ward, J., Bales, R., Kaplan, S. and Cubit, D.: Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. JNCI 76(6): 1071-1084. (1986).

Brinton, L.A., Blot, W.J., Becker, J.A., Winn, D.M., Browder, J.P., Farmer, J.C., Jr. and Fraumeni, J.F., Jr.: A case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. Am J Epidemiol 119(6): 896-906. (1984).

Collins, J.J., Acquavella, J.F. and Esmen, N.A.: An update meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. JOEM 39(7): 639-649. (1997).

Collins, J.J., Caporossi, J.C. and Utidjian, H.M.: Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer: re-examination of the National Cancer Institute Study and an update of one plant. J Natl Cancer Inst 80(5): 376-377. (1988).

Gardner, M.J., Pannett, B., Winter, P.D. and Cruddas, A.M.: A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. Br J Ind Med 50(9): 827-834. (1993).

Gustavsson, P., Jakobsson, R., Johansson, H., Lewin, F., Norell, S. and Rutkvist, L.-E.: Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and

oesophagus: a case-control study in Sweden. Occupational and Environmental Medicine 55: 393-400. (1998).

Hansen, J. and Olsen, J.H.: Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. Cancer Causes Control 6(4): 354-360. (1995).

Hayes, H.B., Raatgever, J.W., De Bruyn, A. and Gérin, M.: Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. International Journal of Cancer 37: 487-492. (1986).

Hayes, R.B., Blair, A., Stewart, P., Herrick, R.F. and Mahar, H.: Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. American Journal of Industrial Medicine 18(6): 641-652. (1990).

Hildesheim, A., Dosemeci, M., Chan, C.-C., Chen, C.-J., Cheng, Y.-J., Hsu, M.-M., Chen, I.-H., Mittl, B.F., Sun, B., Levine, P.H., Chen, J.-Y., Brinton, L.A. and Yang, C.-S.: Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 10: 1145-1153. (2001).

Laforest, L., Luce, D., Goldberg, P., Bégin, D., Gérin, M., Demers, P.A., Brugère, J. and Leclerc, A.: Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. Occupational and Environmental Medicine 57: 767-773. (2000).

Luce, D., Gérin, M. and Leclerc, A.: Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. International Journal of Cancer 53: 224-231. (1993).

Luce, D., Leclerc, A., Bégin, D., Demers, P.A., Gérin, M., Orlowski, E., Kogevinas, M., Belli, S., Bugel, I., Bolm-Audorff, U., Brinton, L.A., Comba, P., Hardell, L., Hayes, R.B., Magnani, C., Merler, E., Preston-Martin, S., Vaughan, T.L., Zheng, W. and Boffetta, P.: Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. Cancer Causes and Control 13(1): 147-157. (2002).

Marsh, G.M., Stone, R.A., Esmen, N.A., Henderson, V.L. and Lee, K.Y.: Mortality among chemical workers in a factory where formaldehyde was used. Occup Environ Med 53(9): 613-627. (1996).

Merletti, F., Boffetta, P., Ferro, G., Pisani, P. and Terracini, B.: Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. Scand J Work Environ Health 17(4): 248-254. (1991).

Olsen, J.H. and Asnaes, S.: Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. Br J Ind Med 43(11): 769-774. (1986).

Olsen, J.H., Jensen, S.P., Hink, M., Faurbo, K., Breum, N.O. and Jensen, O.M.: Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man. International Journal of Cancer 34: 639-644. (1984).

Partanen, T.: Formaldehyde exposure and respiratory cancer - a meta-analysis of the epidemiologic evidence. Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 19: 8-15. (1993).

Partanen, T., Kauppinen, T., Hernberg, S., Nickels, J., Luukkonen, R., Hakulinen, T. and Pukkala, E.: Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers - an update. Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 16: 394-400. (1990).

Roush, G.C., Walrath, J., Stayner, L., Kaplan, S.A., Flannery, J.T. and Blair, A.: Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: A case-control study. JNCI 79(6): 1221-1224. (1987).

Stayner, L.T., Elliot, L., Blade, L., Keenlyside, R. and Halperin, W.: A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formladehyde in the garment industry. American Journal of Industrial Medicine 13: 667-681. (1988).

't Mannetje, A., Kogevinas, M., Luce, D., Demers, P.A., Bégin, D., Bolm-Audorff, U., Comba, P., Gérin, M., Hardell, L., Hayes, R.B., Leclerc, A., Magnani, C., Merler, E., Tobias, A. and Boffetta, P.: Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. American Journal of Industrial Medicine 36: 101-107. (1999).

Vaughan, T.L., Clifton, S., Davis, S. and Daling, J.R.: Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. International Journal of Cancer 38: 677-683. (1986).

Vaughan, T.L., Stewart, P.A., Teschke, K., Lynch, C.F., Swanson, G.M., Lyon, J.L. and BerwickM.: Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. Occupational and Environmental Medicine 57: 376-384. (2000).

Walrath, J. and Fraumeni, J.F., Jr.: Mortality patterns among embalmers. Int J Cancer 31(4): 407-411. (1983).

Walrath, J. and Fraumeni, J.F., Jr.: Cancer and other causes of death among embalmers. Cancer Res 44(10): 4638-4641. (1984).

West, S., Hildesheim, A. and Dosemeci, M.: Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: results from a case-control study. International Journal of Cancer 55: 722-727. (1993).

Wortley, P., Vaughan, T.L., Davis, S., Morgan, M.S. and Thomas, D.B.: A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. Br J Ind Med 49(12): 837-844. (1992).